

## 明細書

## 1, 2-ジ (環式基) 置換ベンゼン化合物

## 技術分野

BEST AVAILABLE COPY

## 【0001】

5 本発明は、細胞接着抑制剤または細胞浸潤抑制剤として有用な 1, 2-ジ (環式基) 置換ベンゼン化合物またはその塩あるいはそれらの水和物に関する。

また、本発明は、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用な、1, 2-ジ (環式基) 置換ベンゼン化合物またはその塩あるいはそれらの水和物に関する。

10 さらに、本発明は、特に炎症性腸疾患 (特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用な 1, 2-ジ (環式基) 置換ベンゼン化合物またはその塩あるいはそれらの水和物に関する。

## 15 背景技術

## 【0002】

炎症反応においては、好中球やリンパ球等に代表される白血球の浸潤像が炎症部位に認められる。

白血球の浸潤とは、好中球やリンパ球等の白血球が、サイトカイン、ケモカイン、リピッド及び補体等によって惹起され活性化することにより、IL-1 や  $\text{TNF}\alpha$  などのサイトカインにより活性化した血管内皮細胞とローリング (rolling) 又はテターリング (tethering) と呼ばれる相互作用を行い、血管内皮細胞と接着 (adhesion) した後、血管外及び周辺組織に遊走することである。

## 【0003】

25 以下に記すように、様々な炎症性疾患及び自己免疫疾患と白血球の接着または浸潤との関連性が報告されている。これらのことから細胞接着抑制または細胞

浸潤抑制作用を有する化合物がそれらの治療または予防剤となりうることを期待できる。

(1) 炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）の治療または予防剤（非特許文献1，2，3参照）

5 (2) 過敏性腸症候群の治療または予防剤（非特許文献4参照）

(3) リウマチ関節炎の治療または予防剤（非特許文献5参照）

(4) 乾癬の治療または予防剤（非特許文献6参照）

(5) 多発性硬化症の治療または予防剤（非特許文献7参照）

(6) 喘息の治療または予防剤（非特許文献8参照）

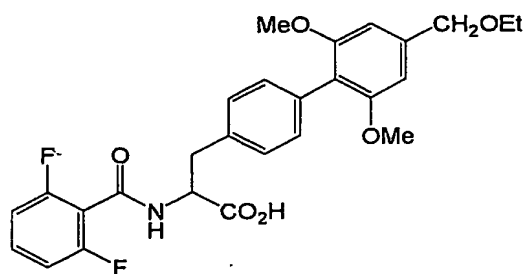
10 (7) アトピー性皮膚炎の治療または予防剤（非特許文献9参照）

#### 【0004】

従って、細胞接着または細胞浸潤を阻害する物質は、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎またはクローン病）、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎など白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患に対する治療または  
15 予防剤として有用であることが期待される。

#### 【0005】

一方、白血球と血管内皮細胞との接着抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物または白血球の浸潤抑制に基づく抗炎症作用を有する化合物（以下、各々を細胞  
20 接着阻害剤および細胞浸潤阻害剤という。）としては、

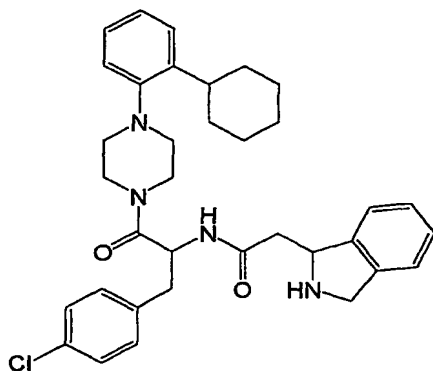


等の化合物が知られている（特許文献1参照）。

しかしながら、本発明に係る一般式（１）で表わされる化合物は、シクロヘキシル基等の脂肪族炭素環式基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンまたはピペリジンを有する部分化学構造を含むことを特徴としていることから、これら細胞接着阻害剤または細胞浸潤阻害剤とは化合構造が相違する。

5       【０００６】

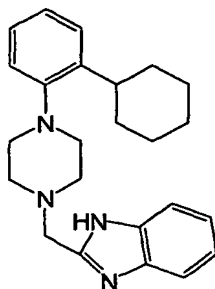
本発明に係る一般式（１）で表わされる化合物の化学構造的特徴である、シクロヘキシル基等の脂肪族炭素環式基が結合したベンゼン環のオルト位にピペラジンまたはピペリジンを有する部分化学構造を含む化合物としては、例えば、式



10       で表わされる化合物が知られている（特許文献２参照）。

しかしながら、当該出願には、当該化合物のメラノコルチンレセプターアゴニスト作用に基づく抗肥満剤および糖尿病治療剤としての用途が記載されているのみで、白血球の接着または浸潤抑制作用に基づく抗炎症剤としての用途については、何ら記載も示唆もない。

15       また、上記化合物以外に、例えば、式



で表される化合物が知られている（非特許文献10、化合物番号45参照）。

【0007】

【特許文献1】 国際公開第2002/018320号パンフレット

5 【特許文献2】 国際公開第2002/059108号パンフレット

【非特許文献1】

Inflammatory Bowel Disease (N. Engl. J. Med., 347: 417-429 (2002))

【非特許文献2】

Natalizumab for active Crohn's disease (N. Engl. J. Med., 348: 24-32 (2003))

10 【非特許文献3】

潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法(日本アフェレシス学会雑誌  
18:117-131(1999))

【非特許文献4】 A role for inflammation in irritable bowel syndrome (Gut.,  
51: i41-i44 (2002))

15 【非特許文献5】 Rheumatoid arthritis (Int. J. Biochem. Cell Biol., 36:  
372-378 (2004))

【非特許文献6】 Psoriasis (Lancet, 361: 1197-1204 (2003))

【非特許文献7】 New and emerging treatment options for multiple sclerosis  
(Lancet Neurology, 2: 563-566 (2003))

20 【非特許文献8】 The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma  
(J. Allergy Clin. Immunol., 111: 450-463 (2003))



【非特許文献 9】 The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin (J. Invest. Dermatol., 121:951-962(2003))

【非特許文献 10】 Discovery of 2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-ylmethyl)-1H-benzimidazole (ABT-724), a dopaminergic agent with a novel mode of action for the potential treatment of erectile dysfunction (J. Med. Chem., 47: 3853-3864 (2004))

#### 発明の開示

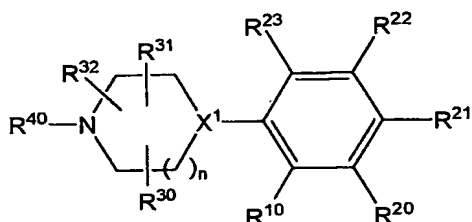
##### 【0008】

本発明の課題は、炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

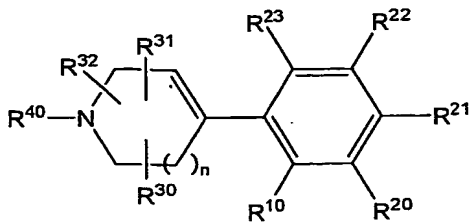
##### 【0009】

本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、上記課題である新規な化学構造を有する 1, 2-ジ（環式基）置換ベンゼン化合物が優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有し、特に炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）あるいは（100）を有する化合物またはその塩あるいはその水和物である。



(1)



(100)

また、本発明は、上記一般式(1)もしくは(100)を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する医薬である。

さらに、本発明は、上記一般式(1)もしくは(100)を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する、細胞接着抑制剤または細胞浸潤抑制剤である。

またさらに、本発明は、上記一般式(1)もしくは(100)を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤である。

特に、本発明は、上記一般式(1)もしくは(100)を有する化合物またはその塩あるいはその水和物を含有する、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ性関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの治療または予防剤である。

また特に、本発明は、医薬を製造するための、上記一般式(1)もしくは(100)を有する化合物またはその塩あるいはそれらの水和物の使用である。

#### 【0010】

上記式(1)および(100)中、

R¹⁰は、下記A1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基または下記A1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基を示し、

R²⁰、R²¹、R²²およびR²³は、同一または異なって、水素原子、水

酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 2-7アルキルカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノ (C 1-6アルキル) アミノ基、ジ (C 1-6アルキル) アミノ基、下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-6アルキル基、下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-6アルコキシ基、下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基または下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員ヘテロアリール環基を示し、

R 3 0、R 3 1およびR 3 2は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1-6アルキル基、C 1-6アルコキシ基またはC 2-7アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、

R 3 0、R 3 1またはR 3 2のいずれか2つが一緒になって、オキシ基 (式=O基) またはメチレン基 (式-CH<sub>2</sub>-基) であり、残りの1つが、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1-6アルキル基、C 1-6アルコキシ基またはC 2-7アルコキシカルボニル基を示し、

R 4 0は、下記D 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1-10アルキル基、下記E 1群から選択される置換基を有していてもよい3-8員シクロアルキル基、下記E 1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基、下記F 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2-7アルケニル基、下記F 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2-7アルキニル基、下記G 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2-7アルキルカルボニル基、モノ (C 1-6アルキル) アミノカルボニル基、4-8員ヘテロ環カルボニル基、C 2-7アルコキシカルボニル基またはC 1-6アルキルスルホニル基を示し、

nは、0、1または2の整数を示し、

X 1は、式CH基または窒素原子を示し、

A 1群は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1-6アルコキシ基、下記C

1 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基、C 1－6 アルキル基、C 1－6 ハロアルキル基およびC 2－7 アルキレン基（但し、置換される5－10員シクロアルキル基または置換される5－10員シクロアルケニル基と一緒に becoming spiro結合が生じる場合に限る）からなる群を示し、

5 B 1 群は、ハロゲン原子、C 2－7 アルコキシカルボニル基およびカルボキシル基からなる群を示し、

C 1 群は、シアノ基、ハロゲン原子、C 1－6 アルキル基およびC 1－6 アルコキシ基からなる群を示し、

10 D 1 群は、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 アルキルチオ基、C 1－6 アルキルスルホニル基、C 1－6 アルキルスルフィニル基、モノ（C 1－6 アルキル）アミノ基、ジ（C 1－6 アルキル）アミノ基、C 2－7 アルキルカルボニルアミノ基、下記H 1 群から選択される置換基を有していてもよい3－8員シクロアルキル基、C 2－7 アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、4－8員ヘテロ環基、5－10員ヘテロアリール環基、6－10員アリール環基、C 2－7 アルキルカルボニル基、6－10員アリール環カルボニル基、アミノカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいモノ（C 15 1－6 アルキル）アミノカルボニル基、モノ（3－8員シクロアルキル）アミノカルボニル基、モノ（C 2－7 アルコキシアルキル）アミノカルボニル基、ジ（C 1－6 アルキル）アミノカルボニル基、モノ（5－10員ヘテロアリール環）アミノカルボニル基、C 1－6 アルキル基で置換されていてもよい4－8員ヘテロ環カルボニル基および5－10員ヘテロアリール環カルボニル基からなる群を示し、

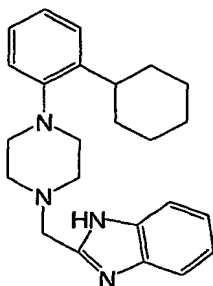
E 1 群は、ハロゲン原子、C 1－6 アルコキシ基、オキシ基（式＝O基）およびC 1－6 アルキル基からなる群を示し、

25 F 1 群は、ハロゲン原子およびC 1－6 アルコキシ基からなる群を示し、

G 1 群は、3－8員シクロアルキル基からなる群を示し、

H1群は、水酸基、C1-6ハロアルキル基、C1-6アルキル基、C2-7アルコキシアルキル基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、C2-7アルコキシカルボニル基、カルボキシル基およびC2-7シアノアルキル基からなる群を示す。

5       ただし、式(1)中、式



で表される化合物は除く。

【0011】

10       上記R10の「下記A1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基」の「5-10員シクロアルキル基」としては、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシル基を挙げることができ、好適にはシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基であり、特に好適にはシクロヘキシル基である。

15       上記R10の「下記A1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基」の「5-10員シクロアルケニル基」としては、二重結合を複数有していてもよく、例えばシクロペンテニル(1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル)、シクロヘキセニル(1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル)、シクロヘプテニル  
20       (1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、4-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(1-シクロオクテニル、2-シクロオク

テニル、3-シクロオクテニル、4-シクロオクテニル)、シクロノネニル(1-シクロノネニル、2-シクロノネニル、3-シクロノネニル、4-シクロノネニル、5-シクロノネニル)またはシクロデセニル(1-シクロデセニル、2-シクロデセニル、3-シクロデセニル、4-シクロデセニル、5-シクロデセニル)基を挙げることができ、好適にはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルまたはシクロオクテニル基であり、より好適にはシクロヘキセニル基であり、最も好適には1-シクロヘキセニル基である。

#### 【0012】

上記R20、R21、R22およびR23の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子などを挙げることができ、好適には臭素、フッ素または塩素原子である。

#### 【0013】

上記R20、R21、R22およびR23の「C2-7アルキルカルボニル基」としては、「C2-7アルキルカルボニル基」とは、後述の「C1-6アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、アセチル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、2-メチルブチルカルボニル、ネオペンチルカルボニル、1-エチルプロピルカルボニル、ヘキシルカルボニル、イソヘキシルカルボニル、4-メチルペンチルカルボニル、3-メチルペンチルカルボニル、2-メチルペンチルカルボニル、1-メチルペンチルカルボニル、3,3-ジメチルブチルカルボニル、2,2-ジメチルブチルカルボニル、1,1-ジメチルブチルカルボニル、1,2-ジメチルブチルカルボニル、1,3-ジメチルブチルカルボニル、2,3-ジメチルブチルカルボニル、1-エチルブチルカルボニルまたは2-エチルブチルカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはC2-5のものであり、特に好適にはアセチルまたはエチルカルボ

ニル基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「モノ (C 1-6アルキル) アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、1-エチルブチルアミノまたは2-エチルブチルアミノ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができる、好適にはメチルアミノまたはエチルアミノ基であり、特に好適にはメチルアミノ基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「ジ (C 1-6アルキル) アミノ基」としては、対称のものでも非対称のものでもよく、例えば、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ (s-ブチル) アミノ、ジ (t-ブチル) アミノ、メチルペンチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジ (2-メチルブチル) アミノ、ジ (ネオペンチル) アミノ、ジ (1-エチルプロピル) アミノ、ジヘキシルアミノ、メチルイソヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノ、ジ (4-メチルペンチル) アミノ、ジ (3-メチルペンチル) アミノ、ジ (2-メチルペンチル) アミノ、ジ (1-メチルペンチル) アミノ、ジ (3, 3-ジメチルブチル) アミノ、ジ (2, 2-ジメチルブチル) アミノ、ジ (1, 1-ジメチルブチル) アミノ、ジ (1, 2-ジメチルブチル) アミノ、ジ (1, 3-ジメチルブチル) アミノ、ジ (2, 3-ジメチルブチル) アミノ、ジ (1-エチルブチル) アミノまたはジ (2-エチルブチル) アミノ。

ル) アミノ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノ、メチルエチルアミノまたはジエチルアミノ基であり、特に好適にはジメチルアミノ基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－6アルキル基」の「C 1－6アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、t-ペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2, -トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピルまたは1-エチル-2-メチルプロピル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはC 1－4のものであり、より好適にはメチル、エチルまたはt-ブチル基であり、最も好適には、メチル基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「下記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－6アルコキシ基」の「C 1－6アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシまたは2, 3-ジメチルブトキシ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポ



キシ基であり、より好適にはメトキシまたはエトキシ基であり、最も好適にはメトキシ基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基」の「4-8員ヘテロ環基」としては、下記「4-8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて得られる一価の基を意味する。

上記「4-8員ヘテロ環」としては、環を構成する原子の数が4ないし8であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する非芳香族性の環（完全飽和の環または部分不飽和の環）を意味し、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロチオピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジアゼパン環、チアゾリジン環、イソオキサゾリジン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ジオキサン環、1, 3-ジオキソラン環、オキサチアン環、ジチアン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、ピロリン環、ピラゾリン環、オキサゾリン環、イミダゾリン環またはチアゾリン環などを挙げることができ、「4-8員ヘテロ環基」として好適なものは、完全飽和の4-8員ヘテロ環基であり、より好適には環を構成する原子である窒素原子に結合する水素原子を1個除いて誘導される完全飽和の4-8員ヘテロ環基であり、さらに好適にはピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、チオモルホリン-4-イル基、ピペリジン-1-イル基またはモルホリン-4-イル基であり、最も好適には、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基またはモルホリン-4-イル基である。

上記R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3の「下記C 1群から選択される置換基を有していてもよい5-10員ヘテロアリアル環基」の「5-10員ヘテロアリアル環基」としては、下記「5-10員ヘテロアリアル環」から任意の位置の水素原子を1個除いて得られる一価の基を意味する。

上記「5-10員ヘテロアリアル環」としては、環を構成する原子の数が5ない

し10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環（縮環の場合、少なくとも環の1つが芳香族性を有せばよい）を意味し、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環、クマラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、インドリン環、イソインドリン環、などを挙げることができる、「5-10員ヘテロアリール環基」として好適なものは、5-6員のものであり、さらに好適には、イソオキサゾール環基、オキサジアゾール環基、テトラゾール環基、ピリジン環基、チアゾール環基またはチオフェン環基であり、特に好適には、ピリジン環基、チアゾール環基、チオフェン環基またはテトラゾール環基である。

#### 【0014】

上記R30、R31およびR32の「ハロゲン原子」としては、前述のものと同様のものを挙げることができる、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記R30、R31およびR32の「C1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができる、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチル基である。

上記R30、R31およびR32の「C1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができる、好適にはC1-4のものであり、

特に好適にはメトキシ基である。

上記R 3 0、R 3 1およびR 3 2の「C 2－7アルコキシカルボニル基」とは、  
前述の「C 1－6アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例  
えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプ  
5 ロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s－ブトキ  
シカルボニル、t－ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシ  
カルボニル、2－メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシ  
ルオキシカルボニル、4－メチルペントキシカルボニル、3－メチルペントキシカ  
10 ルボニル、2－メチルペントキシカルボニル、3，3－ジメチルブトキシカルボニ  
ル、2，2－ジメチルブトキシカルボニル、1，1－ジメチルブトキシカルボニル  
、1，2－ジメチルブトキシカルボニル、1，3－ジメチルブトキシカルボニルま  
たは2，3－ジメチルブトキシカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものをあげ  
ることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

#### 【0015】

15 上記R 4 0の「下記D 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－1 0  
アルキル基」の「C 1－1 0アルキル基」としては、例えば、前述のC 1－6アル  
キル基で例示したもの他、ヘプチル、3－メチルヘキシル、オクチル、ノニル、  
デシルのようなC 7－C 1 0の直鎖又は分枝鎖アルキル基を挙げることができ、好  
適にはC 1－6のものであり、特に好適にはメチル、エチル、プロピル、イソプロ  
20 ピル、イソブチル、ブチルまたはペンチル基である。

上記R 4 0の「下記E 1群から選択される置換基を有していてもよい3－8員  
シクロアルキル基」の「3－8員シクロアルキル基」としては、例えば、シクロ  
プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまた  
はシクロオクチル基を挙げることができ、好適にはシクロプロピル、シクロブチル  
25 、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基であり、特に好適には  
シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。

上記R40の「下記E1群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基」の「4-8員ヘテロ環基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適には、ピロリジン環基、ピペリジン環基、テトラヒドロチオピラン環基またはテトラヒドロピラン環基である。

- 5      上記R40の「下記F1群から選択される置換基を有していてもよいC2-7アルケニル基」の「C2-7アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~7個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、1, 6-ヘキサンジエニルまたは1-ヘプテニル基等を挙げる事ができ、好適にはC2-5のものであり、特に好適には2-プロペニル基または2-メチル-2-プロペニル基である。
- 10

- 上記R40の「下記F1群から選択される置換基を有していてもよいC2-7アルキニル基」の「C2-7アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~7個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1, 6-ヘキサンジイニルまたは1-ヘプチニル基を挙げる事ができ、好適にはC2-5のものであり、特に好適には2-ブチニルまたは2-プロピニル基である。
- 15

- 20      上記R40の「下記G1群から選択される置換基を有していてもよいC2-7アルキルカルボニル基」の「C2-7アルキルカルボニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げる事ができ、好適にはC2-5のものであり、特に好適にはアセチルまたはプロピルカルボニル基である。

- 25      上記R40の「モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基」とは、前述の「モノ(C1-6アルキル)アミノ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノ

カルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、イソブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、イソペンチルアミノカルボニル、2-メチルブチルアミノカルボニル、ネオペンチルアミノカルボニル、1-エチルプロピルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、イソヘキシルアミノカルボニル、4-メチルペンチルアミノカルボニル、3-メチルペンチルアミノカルボニル、2-メチルペンチルアミノカルボニル、1-メチルペンチルアミノカルボニル、3, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 1-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 2-ジメチルブチルアミノカルボニル、1, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、2, 3-ジメチルブチルアミノカルボニル、1-エチルブチルアミノカルボニルまたは2-エチルブチルアミノカルボニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適には全炭素原子数がC 2-5のものであり、特に好適にはエチルアミノカルボニル基である。

上記R 40の「4-8員ヘテロ環カルボニル基」とは、前述の「4-8員ヘテロ環基」が結合したカルボニル基であることを意味し、好適にはピペリジン-1-イルカルボニルまたはモルホリン-4-イルカルボニル基である。

上記R 40の「C 2-7アルコキシカルボニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

上記R 40の「C 1-6アルキルスルホニル基」とは、前述の「C 1-6アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、カルボニルブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペ

ンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、3, 3-ジメチルブチルスルホニル、2, 2-ジメチルブチルスルホニル、1, 1-ジメチルブチルスルホニル、1, 2-ジメチルブチルスルホニル、1, 3-ジメチルブチルスルホニル、2, 3-ジメチルブチルスルホニル、1-エチルブチルスルホニルまたは2-エチルブチルスルホニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはプロピルスルホニル基である。

#### 【0016】

上記A1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適には臭素、フッ素または塩素原子である。

上記A1群の「C1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメトキシ基である。

上記A1群及び下記A2群の「C1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチル、エチル、n-ブチルまたはt-ブチル基である。

上記A1群及び下記A2群の「C1-6ハロアルキル基」とは、前述の「ハロゲン原子」が1ないし6個結合した前述の「C1-6アルキル基」であることを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチルまたは2-エチルブチル基のような直鎖又は分枝鎖のアルキル基にフッ素または塩素原子が結合したものを挙げる事ができ、好適にはC1-4のアルキル基にフッ素または塩素原子が1ないし3個結合したものであり、特に好適にはトリフルオロ

メチル基である。

上記A 1 群及び下記A 2 群の「C 2－7アルキレン基」(但し、置換される5－10員シクロアルキル基または置換される5－10員シクロアルケニル基と一緒に  
5 になってスピロ結合が生じる場合に限る) としては、例えば、1, 2－エチレン、トリメチレン、プロピレン、エチルエチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンまたはヘプタメチレン基のような直鎖または分枝鎖のものを挙げることができ、好適には1, 2－エチレン、テトラメチレンまたはペンタメチレン基である。

【0017】

10 上記B 1 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記B 1 群の「C 2－7アルコキシカルボニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

15 【0018】

上記C 1 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適には臭素、フッ素または塩素原子である。

上記C 1 群および下記C 2 群の「C 1－6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1－4のものであり、特に好  
20 適にはメチル基である。

上記C 1 群および下記C 2 群の「C 1－6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1－4のものであり、特に好適にはメトキシ、エトキシまたはイソプロポキシ基である。

【0019】

25 上記D 1 群および下記D 2 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記D 1群および下記D 2群の「C 1－6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1－4のものであり、特に好適にはメトキシまたはエトキシ基である。

5 上記D 1群の「C 1－6アルキルチオ基」とは、前述の「C 1－6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、カルボニルブチルチオ、イソブチルチオ、s－ブチルチオ、t－ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2－メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1－エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、4－メチルペンチルチオ、3－メチルペンチルチオ、2－メチルペンチルチオ、1－メチルペンチルチオ、3，3－ジメチルブチルチオ、2，2－ジメチルブチルチオ、1，1－ジメチルブチルチオ、1，2－ジメチルブチルチオ、1，3－ジメチルブチルチオ、2，3－ジメチルブチルチオ、1－エチルブチルチオまたは2－エチルブチルチオ基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げる事ができ、好適にはC 1－4のものであり、特に好適にはメチルチオまたはエチルチオ基である。

15 上記D 1群の「C 1－6アルキルスルホニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げる事ができ、好適にはC 1－4のものであり、特に好適にはメチルスルホニルまたはエチルスルホニル基である。

20 上記D 1群の「C 1－6アルキルスルフィニル基」としては、前述の「C 1－6アルキル基」が結合したスルフィニル基であることを意味し、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、カルボニルブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s－ブチルスルフィニル、t－ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、2－メチルブチルスルフィニル、ネオペンチルスルフィニル、1－エチルプロピルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニル、4－メチルペンチルスルフィニル、3－メチルペンチルスルフィニル、2－メチルペンチルスルフィニル、1－メチルペンチルスルフィニル、3，3－ジメチルブチルス



ルフィニル、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 1-ジメチルブチルスル  
フィニル、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル、1, 3-ジメチルブチルスル  
フィニル、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル、1-エチルブチルスルフィニルま  
たは2-エチルブチルスルフィニル基のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げるこ  
とができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメチルスルフィニルまた  
はエチルスルフィニル基である。

上記D 1群の「モノ (C 1-6 アルキル) アミノ基」としては、例えば、前述  
のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメチルアミノまたはエチルア  
ミノ基であり、特に好適にはメチルアミノ基である。

上記D 1群の「ジ (C 1-6 アルキル) アミノ基」としては、例えば、前述の  
ものと同様のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノ、メチルエチルア  
ミノまたはジエチルアミノ基であり、特に好適にはジメチルアミノ基である。

上記D 1群の「C 2-7 アルキルカルボニルアミノ基」とは、前述の「C 2-  
7 アルキルカルボニル基」が結合したアミノ基であることを意味し、例えば、ア  
セチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、イソ  
プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルア  
ミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカル  
ボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ、2-メチルブチルカルボニルアミ  
ノ、ネオペンチルカルボニルアミノ、1-エチルプロピルカルボニルアミノ、ヘキ  
シルカルボニルアミノ、イソヘキシルカルボニルアミノ、4-メチルペンチルカル  
ボニルアミノ、3-メチルペンチルカルボニルアミノ、2-メチルペンチルカルボ  
ニルアミノ、1-メチルペンチルカルボニルアミノ、3, 3-ジメチルブチルカル  
ボニルアミノ、2, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1, 1-ジメチルブチ  
ルカルボニルアミノ、1, 2-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1, 3-ジメチ  
ルブチルカルボニルアミノ、2, 3-ジメチルブチルカルボニルアミノ、1-エチ  
ルブチルカルボニルアミノまたは2-エチルブチルカルボニルアミノ基のような

直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはC 2－5のアルキルカルボニル基が結合したアミノ基であり、特に好適にはアセチルアミノまたはエチルカルボニルアミノ基である。

5 上記D 1群の「下記H 1群から選択される置換基を有していてもよい3－8員シクロアルキル基」の「3－8員シクロアルキル基」および下記D 2群の「3－8員シクロアルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基であり、より好適にはシクロプロピルまたはシクロブチル基であり、最も好適にはシクロプロピル基である。

10 上記D 1群の「C 2－7アルコキシカルボニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

15 上記D 1群および下記D 2群の「4－8員ヘテロ環基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはテトラヒドロピラン環基またはテトラヒドロフラン環基であり、特に好適にはテトラヒドロピラン－4－イル基である。

20 上記D 1群の「5－10員ヘテロアリール環基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニルまたはピリダジニル基であり、特に好適にはフリル、チエニルまたはピリジル基である。

25 上記D 1群の「6－10員アリール環基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基（縮環の場合、少なくとも環の1つが芳香族性を示せばよい）であることを意味し、例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニルまたはヘプタレニル基等が挙げられ、好適にはフェニル、1－ナフチルまたは2－ナフチル基であり、特に好適にはフェニル基である。

上記D 1群および下記D 2群の「C 2－7アルキルカルボニル基」とは、例えば

、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 2－5のものであり、特に好適にはアセチルまたはエチルカルボニル基である。

5 上記D 1群の「6－10員アリール環カルボニル基」とは、前述の「6－10員アリール環基」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、ベンゾイル、1－ナフトイル、2－ナフトイル、インデニルカルボニル、インダニルカルボニル、アズレニルカルボニルまたはヘプタレニルカルボニル基等が挙げられ、好適にはベンゾイル、1－ナフトイルまたは2－ナフトイル基であり、特に好適にはベンゾイル基である。

10 上記D 1群の「ハロゲン原子で置換されていてもよいモノ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基」の「モノ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基」および下記D 2群の「モノ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基」としては、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適には全炭素原子数がC 2－5のものであり、より好適にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニルまたはブチルアミノカルボニル基であり、最も好適にはメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、  
15 プロピルアミノカルボニルまたはイソプロピルアミノカルボニル基である。

上記D 1群の「モノ（3－8員シクロアルキル）アミノカルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、シクロヘプ  
20 チルアミノカルボニルまたはシクロオクチルアミノカルボニル基を挙げることができ、好適にはシクロプロピルアミノカルボニル、シクロブチルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニルまたはシクロヘキシルアミノカルボニル基であり、特に好適にはシクロプロピルアミノカルボニル基である。

25 上記D 1群の「モノ（C 2－7アルコキシアルキル）アミノカルボニル基」としては、「C 2－7アルコキシアルキル基」が結合したアミノカルボニル基であることを意味し、その「C 2－7アルコキシアルキル基」とは、C 2－7の範囲で、

前述の「C 1－6 アルコキシ基」が結合した前述の「C 1－6 アルキル基」であることを意味する。「モノ (C 2－7 アルコキシアルキル) アミノカルボニル基」としては例えば、メトキシメチルアミノカルボニル、メトキシエチルアミノカルボニル、エトキシエチルアミノカルボニル、メトキシプロピルアミノカルボニルまたは  
5 プロポキシエチルアミノカルボニル基などを挙げることができ、好適にはメトキシエチルアミノカルボニル基である。

上記D 1 群および下記D 2 群の「ジ (C 1－6 アルキル) アミノカルボニル基」とは、前述の「ジ (C 1－6 アルキル) アミノ」が結合したカルボニル基であることを意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル  
10 、ジエチルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、エチルプロピルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジイソブチルアミノカルボニル、ジ (s－ブチル) アミノカルボニル、ジ (t－ブチル) アミノカルボニル、メチルペンチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジイソペンチルアミノカルボニル、ジ  
15 (2－メチルブチル) アミノカルボニル、ジ (ネオペンチル) アミノカルボニル、ジ (1－エチルプロピル) アミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、メチルイソヘキシルアミノカルボニル、ジイソヘキシルアミノカルボニル、ジ (4－メチルペンチル) アミノカルボニル、ジ (3－メチルペンチル) アミノカルボニル、ジ (2－メチルペンチル) アミノカルボニル、ジ (1－メチルペンチル) アミノカルボニル、ジ (3, 3－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (2, 2－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (1, 1－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (1, 2－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (1, 3－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (2, 3－ジメチルブチル) アミノカルボニル、ジ (1－エチルブチル) アミノカルボニルまたはジ (2－エチルブチル) アミノカルボニル基  
20 のような直鎖又は分枝鎖のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル基であり

、特に好適にはジメチルアミノカルボニル基である。

上記D 1群の「モノ（5－10員ヘテロアリール環）アミノカルボニル基」とは、アミノカルボニル基（カルバモイル基）の水素原子の1つが、前述の「5－10員ヘテロアリール環」基で置換された基を意味し、その「5－10員ヘテロアリール環」としては、例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環、クマラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、インドリン環、イソインドリン環等であり、好適なモノ（5－10員ヘテロアリール環）アミノカルボニル基としては、ピリジン－2－イルアミノカルボニル基である。

上記D 1群の「C 1－6アルキル基で置換されていてもよい4－8員ヘテロ環カルボニル基」の「4－8員ヘテロ環カルボニル基」および下記D 2群の「4－8員ヘテロ環カルボニル基」としては、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはピロリジン－1－イルカルボニル、アゼパン－1－イルカルボニル、アゾカン－1－イルカルボニル、ピペリジン－1－イルカルボニルまたはモルホリン－4－イルカルボニル基であり、特に好適にはピロリジン－1－イルカルボニル、ピペリジン－1－イルカルボニルまたはモルホリン－4－イルカルボニル基である。

上記D 1群の「5－10員ヘテロアリール環カルボニル基」とは、前述の「5－

10員ヘテロアリール環基」が結合したカルボニル基であることを意味する。

下記D 2群の「5員ヘテロアリール環基」とは、前述の「5-10員ヘテロアリール環基」のうち環を構成する原子の数が5のものを意味し、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル基などを挙げることができ、好適にはチエニルまたはフリル基である。

#### 【0020】

上記E 1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適には臭素、フッ素または塩素原子である。

上記E 1群の「C 1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメトキシ基である。

上記E 1群の「C 1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメチル基である。

#### 【0021】

上記F 1群の「ハロゲン原子」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはフッ素または塩素原子である。

上記F 1群の「C 1-6アルコキシ基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC 1-4のものであり、特に好適にはメトキシ基である。

#### 【0022】

上記G 1群の「3-8員シクロアルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、特に好適にはシクロヘキシルまたはシクロプロピル基である。

## 【0023】

上記H1群の「C1-6ハロアルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、特に好適にはクロロメチルまたはフルオロメチル基である。

5      上記H1群の「C1-6アルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはC1-4のものであり、特に好適にはメチル基である。

上記H1群の「C2-7アルコキシアルキル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメトキシメチル基である。

10     上記H1群の「モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基」としては、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメチルアミノカルボニル基である。

15     上記H1群の「ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基」としては、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはジメチルアミノカルボニルまたはジエチルアミノカルボニル基であり、特に好適にはジメチルアミノカルボニル基である。

上記H1群の「C2-7アルコキシカルボニル基」としては、例えば、前述のものと同様のものを挙げることができ、好適にはメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニル基である。

20     上記H1群の「C2-7シアノアルキル基」とは、シアノ基が結合した前述の「C1-6アルキル基」であることを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、25     1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2

、3-ジメチルブチル、1-エチルブチルまたは2-エチルブチル基のような直鎖又は分枝鎖のアルキル基にシアノ基が結合したものを挙げることができ、好適にはC1-4のアルキル基にシアノ基が結合したものであり、特に好適にはシアノメチル基である。

5       【0024】

本明細書中において、「置換基を有していてもよい」とは、置換基の数や種類に関して特に限定している場合以外は「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1～6個の1種または2種以上の置換基を有していてもよい」と同意義である。

          【0025】

10       本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体  
15       が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明に係る化合物(1)および(100)が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明に包含される。またさらに  
20       、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明の化合物(1)および(100)を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明に包含される。

          【0026】

25       本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。



無機酸塩の好ましい例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩あるいはアンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えば、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩またはN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン塩、リジン塩またはオルニチン塩などがあげられる。

#### 【0027】

本発明の化合物のうち、好適な化合物としては以下のものが挙げられる。

#### 【0028】

(2) R10が下記A2群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基または下記A2群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物

<A2群>

水酸基、フェニル基、C1-6アルキル基、C1-6ハロアルキル基およびC2-7アルキレン基（但し、置換される5-10員シクロアルキル基または置換される5-10員シクロアルケニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る）。

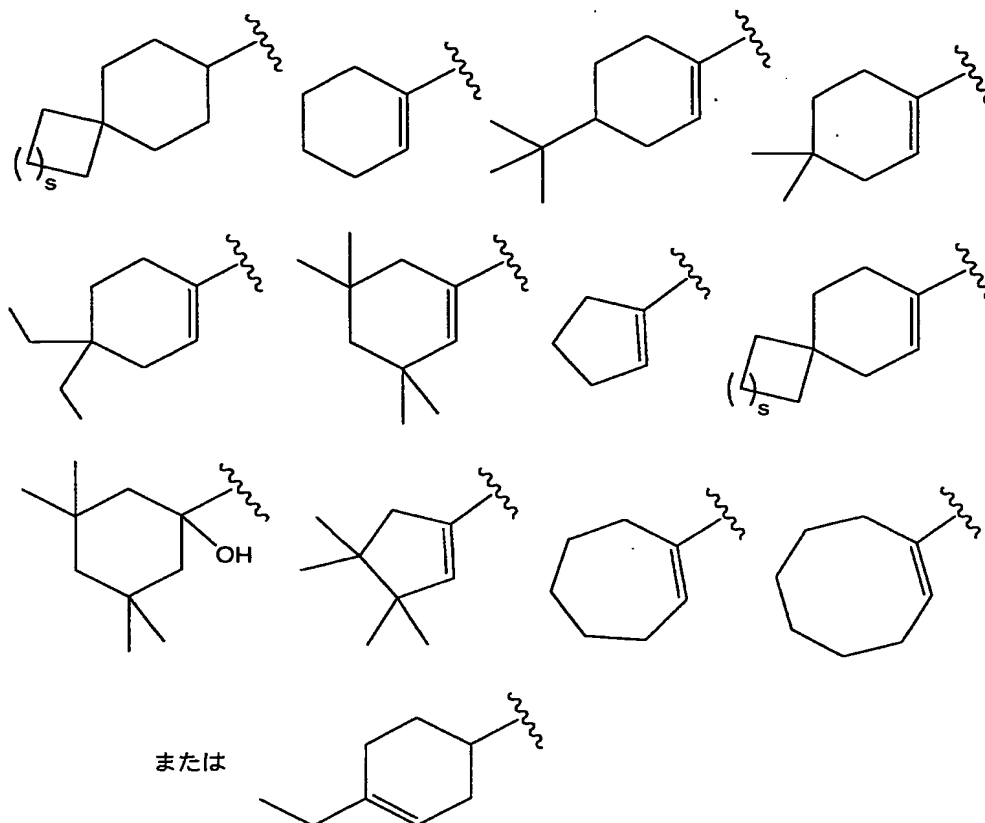
#### 【0029】

(3) R10が水酸基、フェニル基、C1-6アルキル基、C1-6ハロアルキル基、1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよい5-10員シクロアルキル基または水酸基、フェニル基、C1-6アルキル基、C1-6ハロアルキル基、1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよい5-10員シクロアルケニル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物、

但し、置換基が1,2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である場合は、置換される5-10員シクロアルキル基または置換される5-10員シクロアルケニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る。

【0030】

(4) R10が、シクロヘキシル基、4-*t*-ブチルシクロヘキシル基、4,4-ジメチルシクロヘキシル基、4,4-ジエチルシクロヘキシル基、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基、3,5-ジメチルシクロヘキシル基、4-フェニルシクロヘキシル基、4-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、4-*n*-ブチルシクロヘキシル基、シクロペンチル基、3,3,4,4-テトラメチルシクロペンチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、式



(式中、sは0、1、2または3の整数を意味する。)で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 (4-1) R10が、シクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-2) R10が、4-tert-ブチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-3) R10が、4,4-ジメチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

10 (4-4) R10が、4,4-ジエチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-5) R10が、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル基であ

る、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-6) R10が、3, 5-ジメチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 (4-7) R10が、4-フェニルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-8) R10が、4-トリフルオロメチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-9) R10が、4-n-ブチルシクロヘキシル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

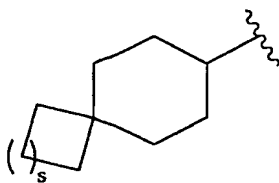
10 (4-10) R10が、シクロペンチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-11) R10が、3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

15 (4-12) R10が、シクロヘプチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

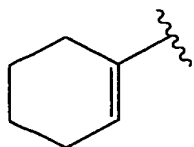
(4-13) R10が、シクロオクチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-14) R10が、式



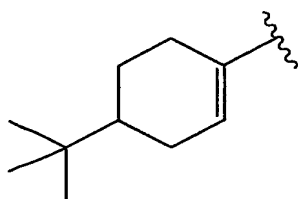
20 (式中、sは0、1、2または3の整数を意味する。)で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-15) R10が、式



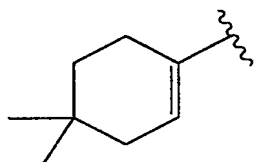
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-16) R10が、式



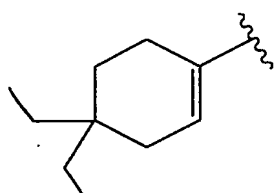
5 で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-17) R10が、式



で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

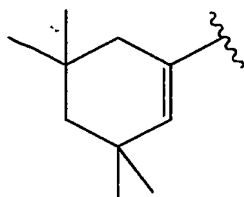
(4-18) R10が、式



10

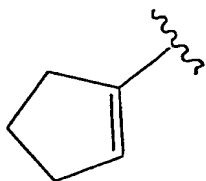
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-19) R10が、式



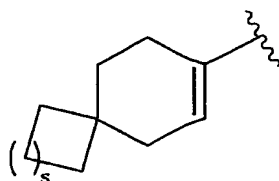
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-20) R10が、式



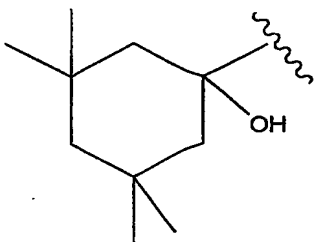
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 (4-21) R10が、式



(式中、sは0、1、2または3の整数を意味する。)で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

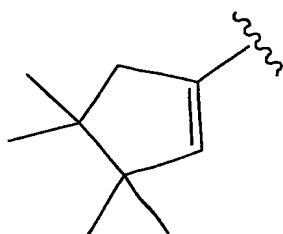
(4-22) R10が、式



10

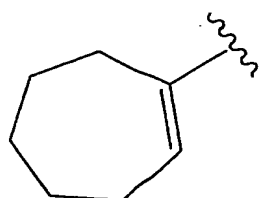
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-23) R10が、式



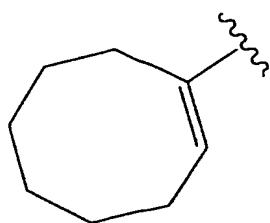
で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-24) R10が、式



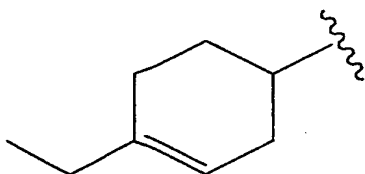
5 で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-25) R10が、式



で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(4-26) R10が、式



10

で表わされる基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【0031】

- (5) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>が、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>2</sub>－7アルキルカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノ(C<sub>1</sub>－6アルキル)アミノ基、ジ(C<sub>1</sub>－6アルキル)アミノ基、上記B<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルキル基、上記B<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルコキシ基、上記C<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよい4－8員ヘテロ環基または上記C<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよい5－6員ヘテロアリアル環基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

**【0032】**

- (6) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>が、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、上記B<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルキル基、上記B<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>－6アルコキシ基、上記C<sub>1</sub>群から選択される置換基を有していてもよい4－8員ヘテロ環基（但し、当該4－8員ヘテロ環の窒素原子に結合する水素原子を除いて誘導される基に限る）または下記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有していてもよい5－6員ヘテロアリアル環基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<C<sub>2</sub>群>

- C<sub>1</sub>－6アルコキシ基およびC<sub>1</sub>－6アルキル基。

**【0033】**

- (7) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、上記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基、上記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有していてもよいピペリジン－1－イル基、上記C<sub>2</sub>群



から選択される置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピリジン-2-イル基またはピリジン-3-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【0034】

- 5 (8) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>のうち、少なくとも2つが水素原子であり、残りが、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、上記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有して
- 10 いてもよいモルホリン-4-イル基、上記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有していてもよいペリジン-1-イル基、上記C<sub>2</sub>群から選択される置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピリジン-2-イル基またはピリジン-3-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【0035】

- 15 (9) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>のうち、3つが水素原子であり、残りの1つが、水素原子、フッ素原子、シアノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、下記C<sub>3</sub>群から選択される置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基、下記C<sub>3</sub>群から選択される置換基を有していてもよいペリジン-1-イル基または下記C<sub>3</sub>群から選択される置換基を有していてもよいピロ
- 20 リジン-1-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<C<sub>3</sub>群>

メトキシ基、エトキシ基およびメチル基。

- (9-1) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、フッ素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。
- 25

(9-2) R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>のうち、少なくとも3つが

水素原子であり、残りの一つが、シアノ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 (9-3) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、ジメチルアミノ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(9-4) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、メチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

10 (9-5) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、メトキシ基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

15 (9-6) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、下記C 3群から選択される置換基を有していてもよいモルホリン-4-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(9-7) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、下記C 3群から選択される置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

20 (9-8) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、下記C 3群から選択される置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

25 (9-9) R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3がすべて水素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

【0036】

(10) R30、R31およびR32が、同一または異なって、水素原子またはC1-6アルキル基を示すか、あるいは、R30およびR31が一緒になってオキシ基(式=O基)であり、R32が水素原子またはC1-6アルキル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5       【0037】

(11) R30、R31およびR32が、同一または異なって、水素原子またはメチル基を示すか、あるいは、R30およびR31が一緒になってオキシ基(式=O基)であり、R32が水素原子またはメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

10       【0038】

(12) R30、R31およびR32がすべて水素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

          【0039】

15       (13) R40が上記D1群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、上記E1群から選択される置換基を有していてもよい3-8員シクロアルキル基、C2-7アルケニル基、C2-7アルキニル基またはC2-7アルキルカルボニル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

          【0040】

20       (14) R40が下記D2群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

          <D2群>

25       水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、ジ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、C2-7アルキルカルボニル基、5員ヘテロアリール環基、4-8員ヘテロ環カルボニル基およびフェニル基。

          【0041】

(15) R40がn-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、イソブチル基、エチルカルボニルメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、シクロプロピルメチル基またはテトラヒドロピラン-4-イルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 (15-1) R40がn-プロピル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(15-2) R40がn-ブチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

10 (15-3) R40がn-ペンチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(15-4) R40がイソブチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(15-5) R40がエチルカルボニルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

15 (15-6) R40がメトキシエチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(15-7) R40がエトキシエチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

20 (15-8) R40がシクロプロピルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

(15-9) R40がテトラヒドロピラン-4-イルメチル基である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

**【0042】**

25 (16) nが1の整数である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

**【0043】**

(17) X1が窒素原子である、化合物またはその塩あるいはそれらの水和物(ただし、式(1)で表される化合物に限る)。

【0044】

また、

5 R10として上記(2)～(4)または(4-1)～(4-26)を選択し、  
R20、R21、R22およびR23として上記(5)～(9)または(9-1)  
)～(9-9)を選択し、

R30、R31およびR32として上記(10)～(12)を選択し、

10 R40として上記(14)～(15)または(15-1)～(15-9)を選択  
し、

nとして上記(16)を選択し、

X1として上記(17)を選択し、

任意に組み合わせて得られる化合物またはその塩あるいはそれらの水和物も、また好適である。

15 【0045】

本発明の化合物のうち、好適なものとしては、

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペン  
チルピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-  
20 -メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘ  
キシル)フェニル]ピペラジン、

25 2-{4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-  
イル}-N-エチルアセトアミド、

シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル、

トランス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル、

5 1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル) ピペラジン、

1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、

4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル] モルホリン、

10 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル) ピペラジン、

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン、

15 1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル] ピペラジン、

4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル] モルホリン、

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、

20 1-プロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン、

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン、

25 1-ブチル-4-[2-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン、

- 1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン、
- 4- [4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -3- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン、
- 5 4- [4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -3- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン、
- 1- [4- (4-エトキシピペリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-プロピルピペラジン、
- シス-4- [4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -3- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -2, 6-ジメチルモルホリン、
- 10 4- {4- (4-ペンチルピペラジン-1-イル) -3-スピロ [2. 5] オクタ-6-イルフェニル} モルホリン、
- 1- [3-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-プロピルピペラジン、
- 15 1-シクロプロピルメチル-4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、
- 1-ブチル-4- {2- (3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニル} ピペラジン、
- 1-ブチル-4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4- (4-エトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン、
- 20 1-ブチル-4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 1-シクロプロピルメチル-4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 25 1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、

- 1 - (2-メトキシエチル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 1 - {4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、
- 5 1 - (2-メトキシエチル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 4 - [4 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) - 5 - (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) - 2-メトキシフェニル] - モルホリン、
- 1 - ブチル - 4 - (2-スピロ [4. 5] デカ - 8-イルフェニル) ピペラジン
- 10 、
- 1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-イソブチルピペラジン、
- 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [2 - (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン、
- 15 4 - [3 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4 - (4-イソブチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン、
- {4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} アセトニトリル、
- 1 - (2-エトキシエチル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 20 (R) - 1 - ブチル - 4 - [2 - (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン、
- 1 - [4-メチル-2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン、
- 25 1 - [4-メトキシ-2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン、



1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン、

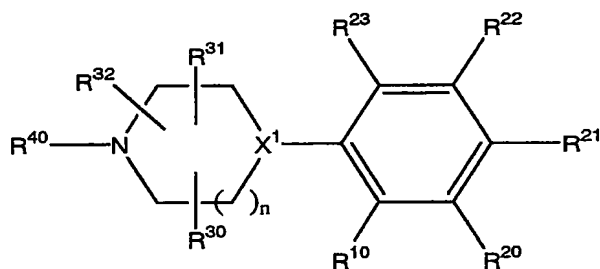
1-イソブチル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンター1-エニル)フェニル]ピペラジン、および

- 5 1-[2-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノール  
を挙げることができる。

# 【0046】

- また、上記化合物以外に好適な化合物として以下のものが挙げられる。なお、下  
10 記化合物における用語の定義は、上記定義に準ずる。

<101> 一般式



(式中、

- 15 R10は、下記A1'群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または下記A1'群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基を示し、

- 20 R20、R21、R22およびR23は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノ基、ジ(C1-6アルキル)アミノ基、下記B1'群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、下記B1'群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルコキシ基、下記C1'群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基または下記C1'群から選択される置換基を有して

いてもよい5-10員ヘテロアリール環基を示し、

R30、R31およびR32は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基またはC2-7アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、

- 5 R30、R31またはR32のいずれか2つが一緒になって、オキシ基（式=O基）を示し、

R40は、下記D1'群から選択される置換基を有していてもよいC1-10アルキル基または3-8員シクロアルキル基を示し、

nは、1または2の整数を示し、

- 10 X1は、式CH基または窒素原子を示す。）で表される化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<A1'群> ハロゲン原子、C1-6アルキル基およびC2-7アルキレン基（但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にしてスピロ結合が生じる場合に限る）、

- 15 <B1'群> ハロゲン原子、

<C1'群> シアノ基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基およびC1-6アルコキシ基、

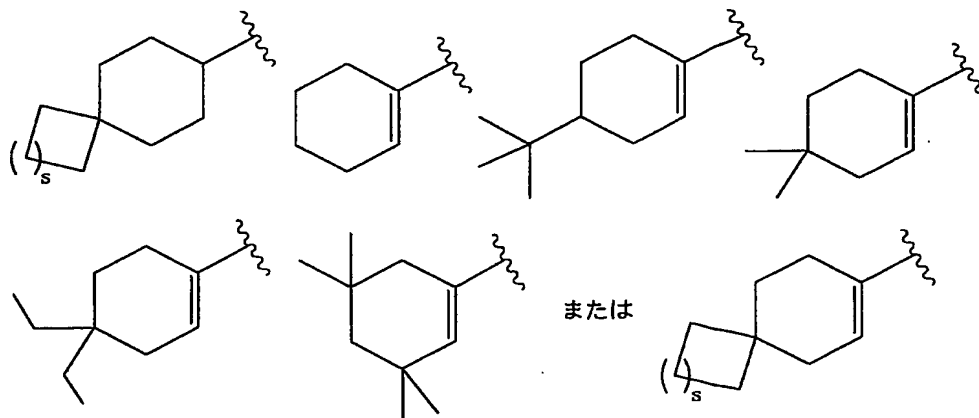
- <D1'群> 水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C1-6アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、5-10員ヘテロアリール環基、C2-7アルキルカルボニル基、モノ（C1-6アルキル）アミノカルボニル基、ジ（C1-6アルキル）アミノカルボニル基、4-8員ヘテロ環カルボニル基および5-10員ヘテロアリール環カルボニル基。

- <102> R10が下記A2'群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキシル基または下記A2'群から選択される置換基を有していてもよいシクロヘキセニル基である、<101>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。
- 25

<A 2' 群> C 1-6アルキル基およびC 2-7アルキレン基（但し、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にスピロ結合が生じる場合に限る）。

5 <103> R 10がC 1-6アルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキシル基またはC 1-6アルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよいシクロヘキセニル基である、<101>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。  
但し、置換基が1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である場合は、置換されるシクロヘキシル基またはシクロヘキセニル基と一緒にスピロ結合が生じる場合に限る。

10 <104> R 10が、シクロヘキシル基、4-(t-ブチル)シクロヘキシル基、4, 4-ジメチルシクロヘキシル基、4, 4-ジエチルシクロヘキシル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル基、式



15

（式中、sは0～3の整数を意味する。）で表わされる基である、<101>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<105> R 20、R 21、R 22およびR 23が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノ（C 1-6アルキル）アミノ基、

ジ (C 1－6 アルキル) アミノ基、フッ素原子で置換していてもよいC 1－6 アルキル基、フッ素原子で置換していてもよいC 1－6 アルコキシ基または下記C 2' 群から選択される置換基を有していてもよい4－8員ヘテロ環基である、< 1 0 1 > 1 < 1 0 4 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5      < C 2' 群 >   C 1－6 アルコキシ基およびC 1－6 アルキル基。

< 1 0 6 >   R 2 0、R 2 1、R 2 2 および R 2 3 が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、下記C 2' 群から選択される置換基を有していてもよいモルホリノ基または下記C 2' 群から選択される置換基を有していてもよいピペリジノ基である、< 1 0 1 > 乃至 < 1 0 4 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< C 2' 群 >   C 1－6 アルコキシ基およびC 1－6 アルキル基。

15      < 1 0 7 >   R 2 0、R 2 1、R 2 2 および R 2 3 のうち、少なくとも3つが水素原子であり、残りの一つが、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基またはシアノ基である、< 1 0 1 > 乃至 < 1 0 4 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< 1 0 8 >   R 3 0、R 3 1 および R 3 2 が、同一または異なって、水素原子またはC 1－6 アルキル基を示すか、あるいは、R 3 0 および R 3 1 が一緒になってオキシ基 (式=O基) であり、R 3 2 が水素原子またはC 1－6 アルキル基である< 1 0 1 > 乃至 < 1 0 7 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< 1 0 9 >   R 3 0、R 3 1 および R 3 2 が、同一または異なって、水素原子またはメチル基を示すか、あるいはR 3 0 および R 3 1 が一緒になってオキシ基 (式=O基) であり、R 3 2 が水素原子またはメチル基である< 1 0 1 > 乃至 < 1 0 7 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

25      < 1 1 0 >   R 3 0、R 3 1 および R 3 2 がすべて水素原子である、< 1 0 1 > 乃至 < 1 0 7 > に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<111> R40が下記D2'群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基である、<101>乃至<110>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5      <D2'群> C1-6アルコキシ基、3-8員シクロアルキル基、4-8員ヘテロ環基、シアノ基、モノ(C1-6アルキル)アミノカルボニル基、C2-7アルキルカルボニル基および4-8員ヘテロ環カルボニル基。

<112> R40が下記D3'群から選択される置換基を有していてもよいC1-6アルキル基である、<101>乃至<110>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

10      <D3'群> メトキシ基、エトキシ基、シクロプロピル基、シアノ基、エチルアミノカルボニル基、n-プロピルアミノカルボニル基、エチルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基および4-テトラヒドロピラニル基。

15      <113> R40がn-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、エチルカルボニルメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、シクロプロピルメチル基または4-テトラヒドロピラニルメチル基である、<101>乃至<110>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<114> nが1の整数である、<101>乃至<113>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

20      <115> X1が窒素原子である、<101>乃至<114>に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<117> <101>の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する医薬。

<118> <101>の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、細胞接着抑制または細胞浸潤抑制剤。

25      <119> <101>の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性

皮膚炎の治療または予防剤。

<120> <101>の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する炎症性腸疾患の治療または予防剤。

5 <121> <101>の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療または予防剤。

【0047】

本発明の化合物は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するので、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として、特に炎症性腸疾患（特に潰瘍性大腸炎またはクローン病）、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、  
10 多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の疾患の治療または予防剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

【0048】

本発明の化合物（1）および本発明の化合物（100）は、以下に記載する方法により製造することができる。但し、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。  
15

本発明の化合物（1）は、下記A法、B法、C法、D法、E法、N法、P法またはV法により製造することができる。

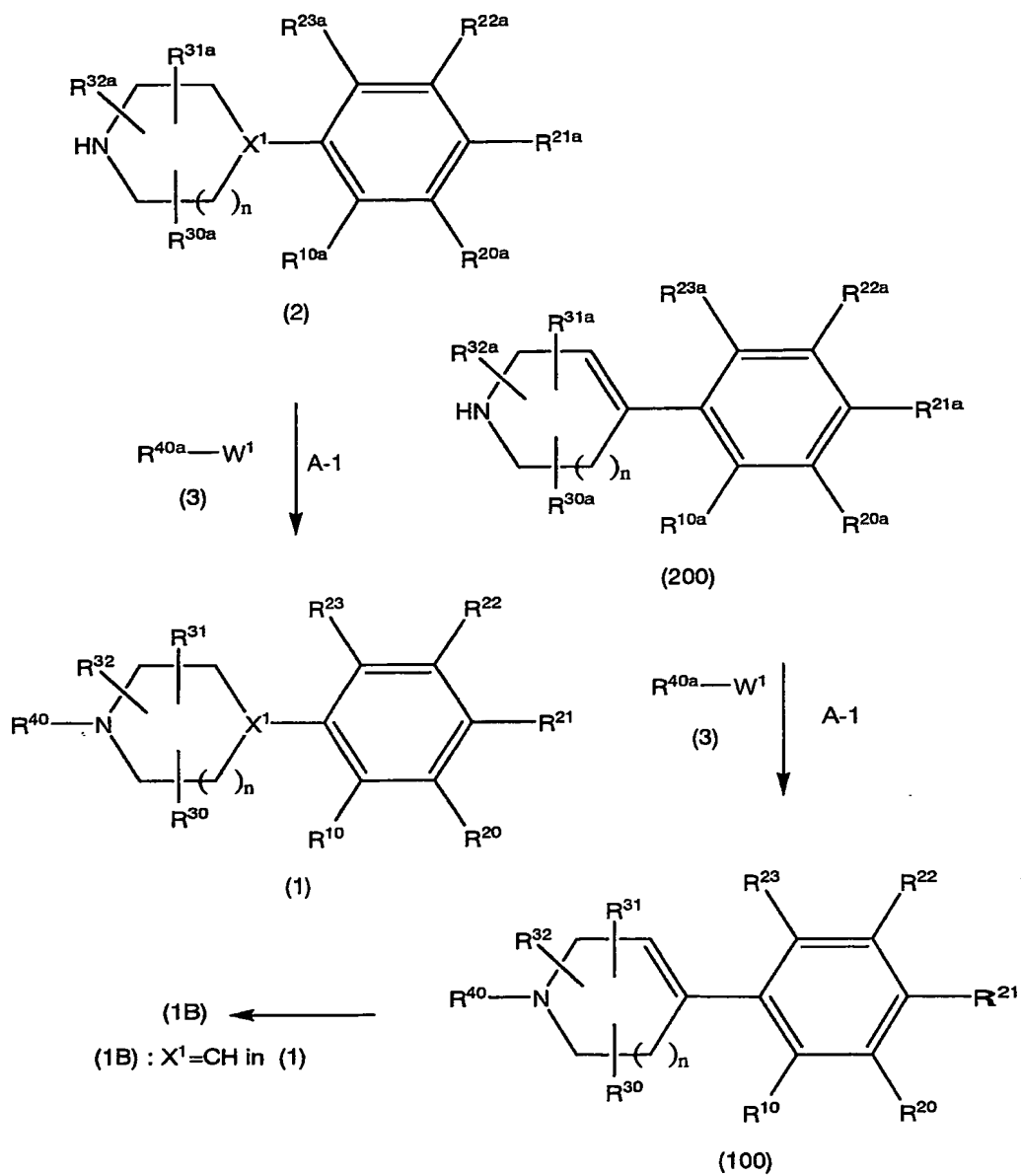
また、本発明の化合物（1）のうちX1が窒素原子の化合物（1A）は、下記  
20 F法、G法、H法、K法、M法、Q法またはR法により製造することができる。

さらに、本発明の化合物（1）のうちX1が式CH基の化合物（1B）および本発明の化合物（100）は、下記A法、B法、C法、D法、E法、K法、M法、S法、T法またはU法により製造することができる。

以下、各方法について、詳述する。

【 0 0 4 9 】

(A法)



A法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または  
 5 非存在下、化合物(2)に、アルキル化剤(3)もしくはカルボニル化剤(3)

またはスルホニル化剤（３）を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（２００）に、上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

5       上記スキームにおいて、R 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、R 3 1、R 3 2、R 4 0、X 1およびnは前述のものと同意義であり、R 1 0 a、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a、R 3 2 aおよびR 4 0 aは、各々がR 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、R 3 1、R 3 2およびR 4 0と同意義であるか、または、各々の基上に存在する置換基が保護されたR 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、R 3 1、R 3 2およびR 4 0各基であり、W 1はいわゆる脱離基を示し、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基類、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基のようなハロアルカンスルホニルオキシ基類またはベンゼンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基類であり、好適には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。

20       ＜アルキル化＞

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N－メチルピロリドンのようなアミド類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類またはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキ



サン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエンまたはテトラヒドロフランである。

5        使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウムのような無機塩基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである。

10       所望により、反応促進のための添加物として、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを使用する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-30$ 乃至 $180^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ である。

15       反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.5$ 乃至 $100$ 時間であり、好適には $0.5$ 乃至 $24$ 時間である。

#### <カルボニル化またはスルホニル化>

20       使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、 $1,2$ -ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、 $N$ -メチルピロリドンのようなアミド類、ピリジンのような有機塩基類もしくは水またはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ピリジンもしくは水またはこれらの混合剤である。

25

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基類または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムのような無機塩基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウムまたはトリエチルアミンである。

所望により、反応促進のための添加物として、4-ジメチルアミノピリジンを使用する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至120℃であり、好適には、-70乃至60℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、0.5乃至12時間である。

本発明の化合物(1)および本発明の化合物(100)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1)および得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、水素添加することにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である、本発明の化合物(1)または本発明の化合物(1B)(化合物(1)におけるX1が式CH基の化合物)を得ることができる。

さらに、得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物(1B)(化合物(1)におけるX1が式CH基の化合物)を得ることができる。  
水素添加は、以下のようにして行うことができる。

すなわち、不活性溶剤中、水素ガス雰囲気下または水素原子供与性の試薬存在下、酸の存在下または非存在下、金属触媒を使用して水素添加反応を行う。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応

を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類もしくは酢酸のような有機酸類またはこれらの混合溶剤を挙げることができ、好適には、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール-テトラヒドロフランの混合溶剤またはエタノール-テトラヒドロフランの混合溶剤である。

使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、パラジウム、水酸化パラジウム、白金、酸化白金、ロジウム、ルテニウム、ニッケルのような不均一系貴金属触媒類（活性炭、アルミナ、シリカ、ゼオライトなどの担体に担持されている方が好ましい）、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）（Wilkinson 錯体）のような均一系金属錯体触媒類を挙げることができ、好適には、不均一系貴金属触媒類（特に、水で湿潤していてもよい5乃至10%パラジウム-活性炭、酸化白金）である。

使用される金属触媒の当量（担体も含む）としては、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、出発原料に対する重量比で0.05乃至10倍であり、好適には、0.05乃至3倍である。

使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸類、塩化水素、臭化水素のような無機酸類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-10$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

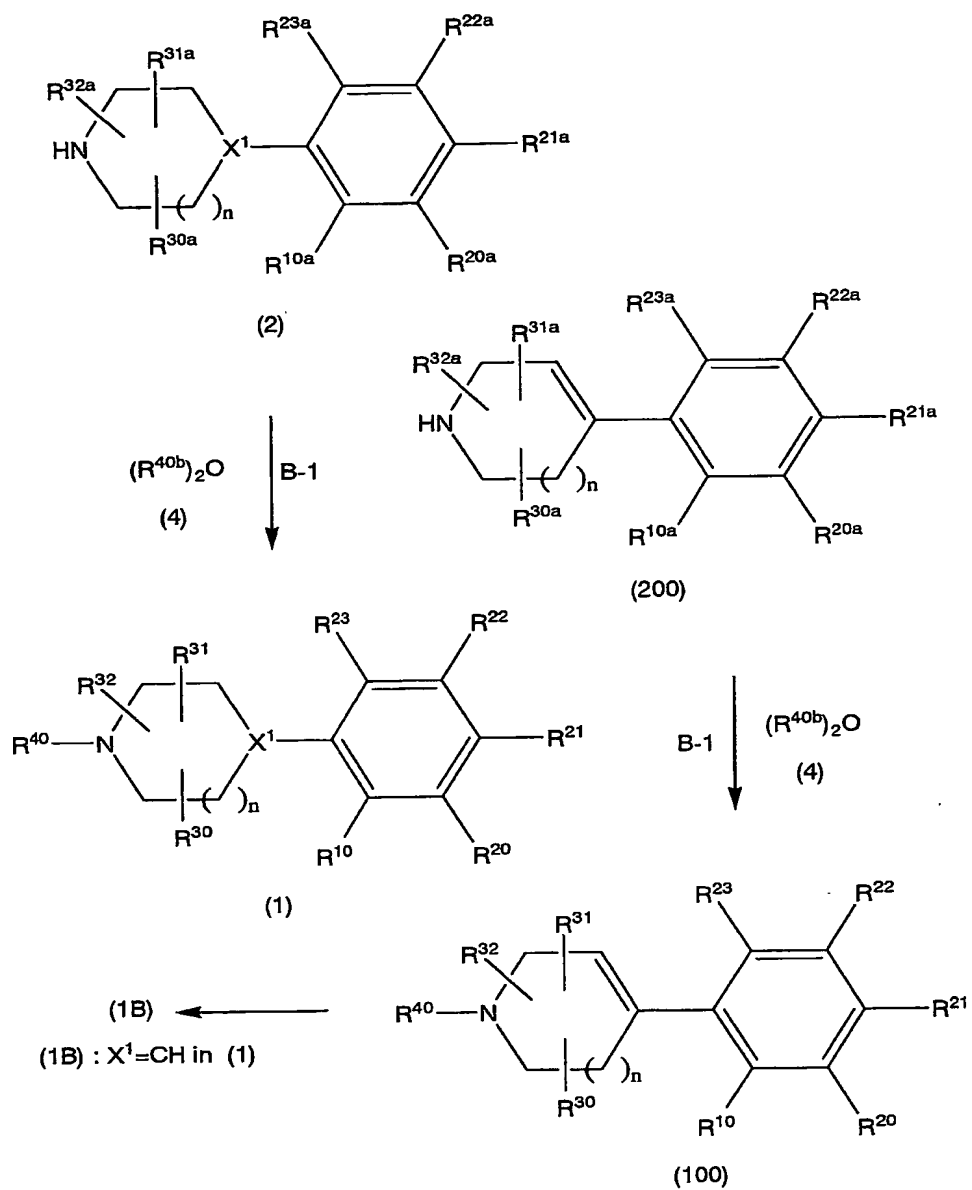
水素ガスの反応圧力は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $1$ 乃至 $100$ 気圧であり、好適には、 $1$ 乃至 $5$ 気圧である。

- 5 反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.5$ 乃至 $200$ 時間であり、好適には、 $0.5$ 乃至 $100$ 時間である。

得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 0 】

(B法)



5 B法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、化合物（2）に酸無水物（4）を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、

本発明の化合物（１）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（２００）に、上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、  
5 R 3 1、R 3 2、R 4 0、X 1 および n ならびに R 1 0 a、R 2 0 a、R 2 1 a、  
R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a および R 3 2 a は前述のものと同意義である。また、R 4 0 b は所望の R 4 0 を得るのに適し、かつ、酸無水物を形成し得るカルボニル基またはスルホニル基を有する基である。なお、R 4 0 b 上に存在する置換基は保護されていてもよい。

10      なお、本方法は前述の A 法のカルボニル化またはスルホニル化工程に準じて行うことができる。

本発明の化合物（１）および本発明の化合物（１００）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

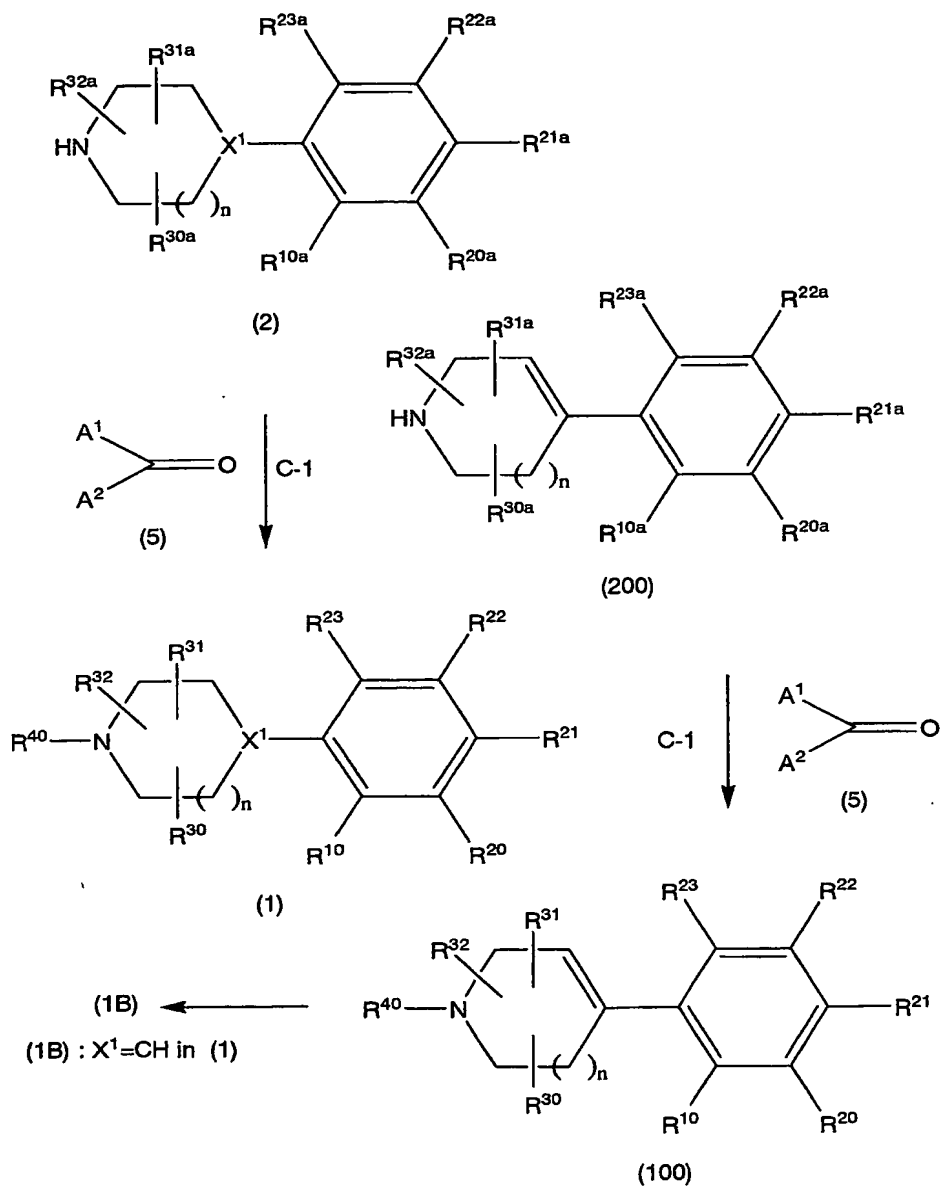
また、得られた化合物（１）および得られた化合物（１００）の R 1 0 が置換  
15      基を有していてもよい 5－10 員シクロアルケニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよい 5－10 員シクロアルキル基である、本発明の化合物（１）または本発明の化合物（1 B）（化合物（１）における X 1 が式 C H 基の化合物）を得ることができる。

さらに、得られた化合物（１００）の R 1 0 が置換基を有していてもよい 5－  
20      10 員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物（1 B）（化合物（１）における X 1 が式 C H 基の化合物）を得ることができる。

またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 1 】

(C法)



5 C法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(2)にアルデヒド(5)またはケトン(5)

を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（２００）に、上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

５       上記スキームにおいて、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{40}$ 、 $X_1$ および $n$ ならびに $R_{10a}$ 、 $R_{20a}$ 、 $R_{21a}$ 、 $R_{22a}$ 、 $R_{23a}$ 、 $R_{30a}$ 、 $R_{31a}$ および $R_{32a}$ は前述のものと同意義である。また、 $A_1$ および $A_2$ は所望の $R_{40}$ を得るのに適した基である。なお、 $A_1$ または $A_2$ 上に存在する置換基は保護されていてもよい。

１０       使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼンのような芳香族炭化水素類またはメタノール、エタノールのようなアルコール類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）またはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロエタン）である。

２０       使用される還元剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウム、ボラン－ピリジンのようなほう素還元剤類、金属触媒－水素ガスなどを挙げることができ、好適には、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウムである。

２５       使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸、トリ



フルオロ酢酸のような有機酸類、チタニウムテトライソプロポキシド、塩化亜鉛のようなルイス酸類を挙げることができ、好適には、有機酸類（特に酢酸）である。

5 使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、モレキュラーシーブまたは硫酸マグネシウムなどを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブ 4 Å である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-70$  乃至  $120$  °C であり、好適には、 $0$  乃至  $50$  °C である。

10 反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.1$  乃至  $200$  時間であり、好適には、 $0.1$  乃至  $24$  時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Ahmed F. Abdel-Magid らの J. Org. Chem. (1996), 61, 3849 を挙げることができるがこれに限定されない。

15 本発明の化合物 (1) および本発明の化合物 (100) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

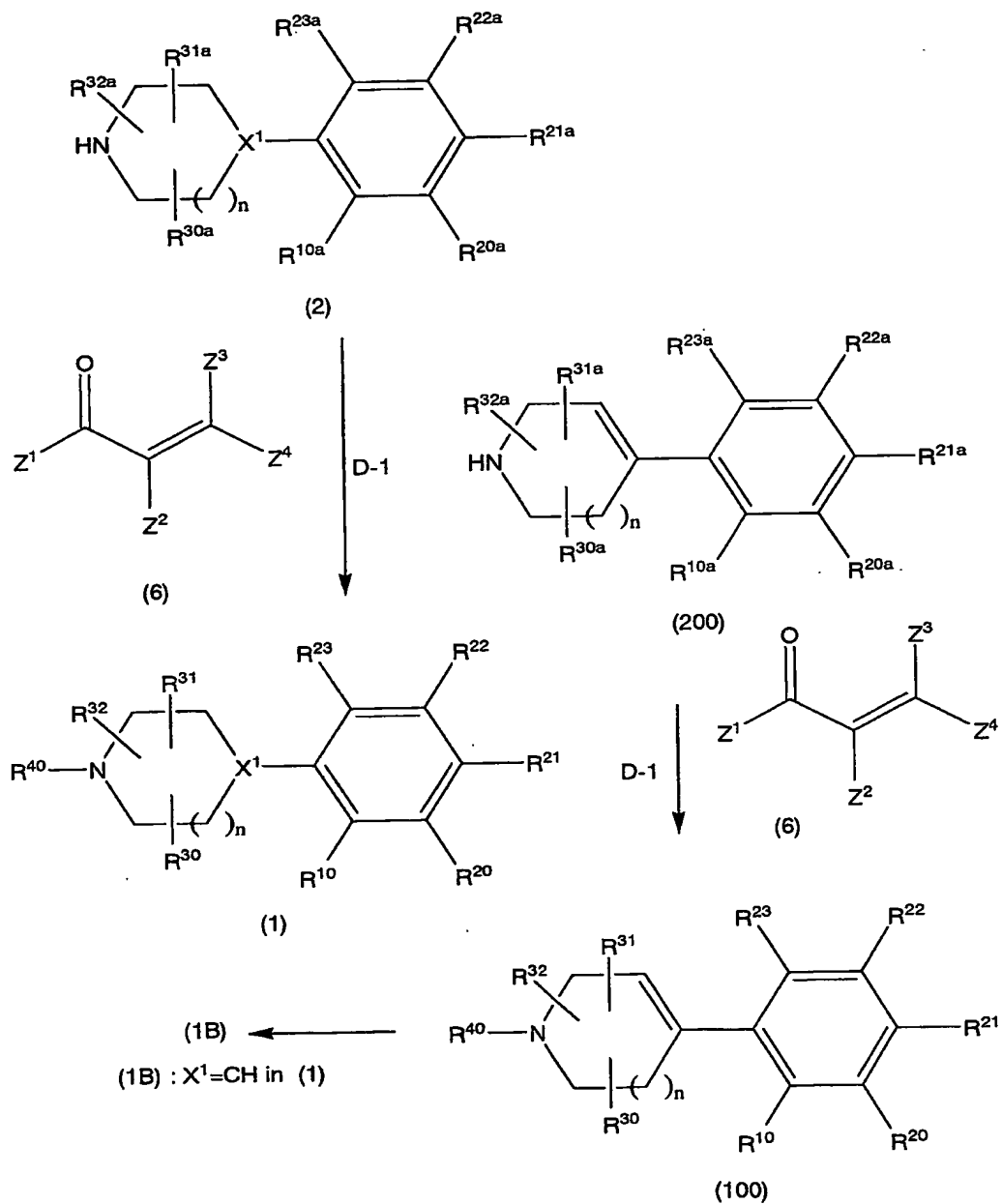
また、得られた化合物 (1) および得られた化合物 (100) の R10 が置換基を有していてもよい 5-10 員シクロアルケニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R10 が対応の置換基を有していてもよい 5-10 員シクロアルキル基である、本発明の化合物 (1) または本発明の化合物 (1 B) (化合物 (1) における X1 が式 CH 基の化合物) を得ることができる。

20 さらに、得られた化合物 (100) の R10 が置換基を有していてもよい 5-10 員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物 (1 B) (化合物 (1) における X1 が式 CH 基の化合物) を得ることができる。

25 またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 2 】

(D法)



D法は、不活性溶剤中、化合物 (2) に共役カルボニル化合物 (6) をいわゆ

るマイケル付加反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（２００）に、上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

5       上記スキームにおいて、R 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、R 3 1、R 3 2、R 4 0、X 1およびnならびにR 1 0 a、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 aおよびR 3 2 aは前述のものと同意義である。また、Z 1、Z 2、Z 3およびZ 4は所望のR 4 0を得るのに適した基である。なお、Z 1、Z 2、Z 3およびZ 4上に存在する置換基は保護されて  
10       いてもよい。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン  
15       のようなアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にクロロホルム）またはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-30乃至150℃であり、好適には、0乃至120℃である。

25       反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間であり、好適には、0.5乃至24時間である。

本発明の化合物（１）および本発明の化合物（１００）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

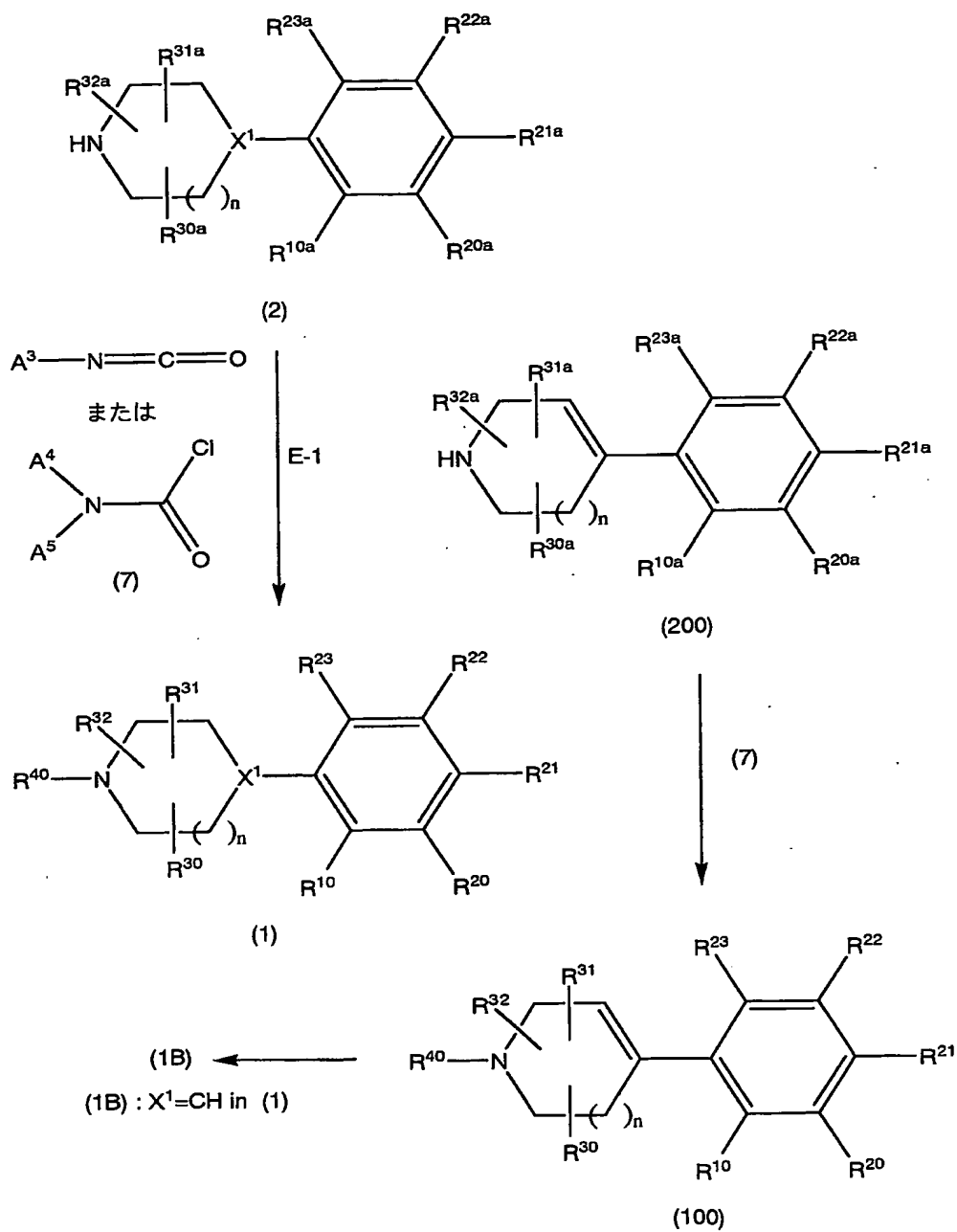
また、得られた化合物（１）および得られた化合物（１００）のR 1 0が置換基を有していてもよい5－10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0が対応の置換基を有していてもよい5－10員シクロアルキル基である、本発明の化合物（１）または本発明の化合物（1 B）（化合物（１）におけるX 1が式CH基の化合物）を得ることができる。

さらに、得られた化合物（１００）のR 1 0が置換基を有していてもよい5－10員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物（1 B）（化合物（１）におけるX 1が式CH基の化合物）を得ることができる。

またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【0053】

(E法)



E法は、不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、化合物(2)にイソシアネート化合物(7)または置換アミノカルボニルクロリド化合物(7)を反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法であるか、あるいは、化合物(200)に、上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物(100)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、X1およびnならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意義である。また、A3、A4およびA5は所望のR40を得るのに適した基である。なお、A3、A4およびA5上に存在する置換基は保護されていてもよい。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができる。好適には、ジクロロメタンまたはテトラヒドロフランである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-

エン (DBU) のような有機塩基類を挙げることができ、好適には、トリエチルアミンまたはピリジンである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-70$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

5      反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $1$ 乃至 $24$ 時間である。

本発明の化合物 (1) および本発明の化合物 (100) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

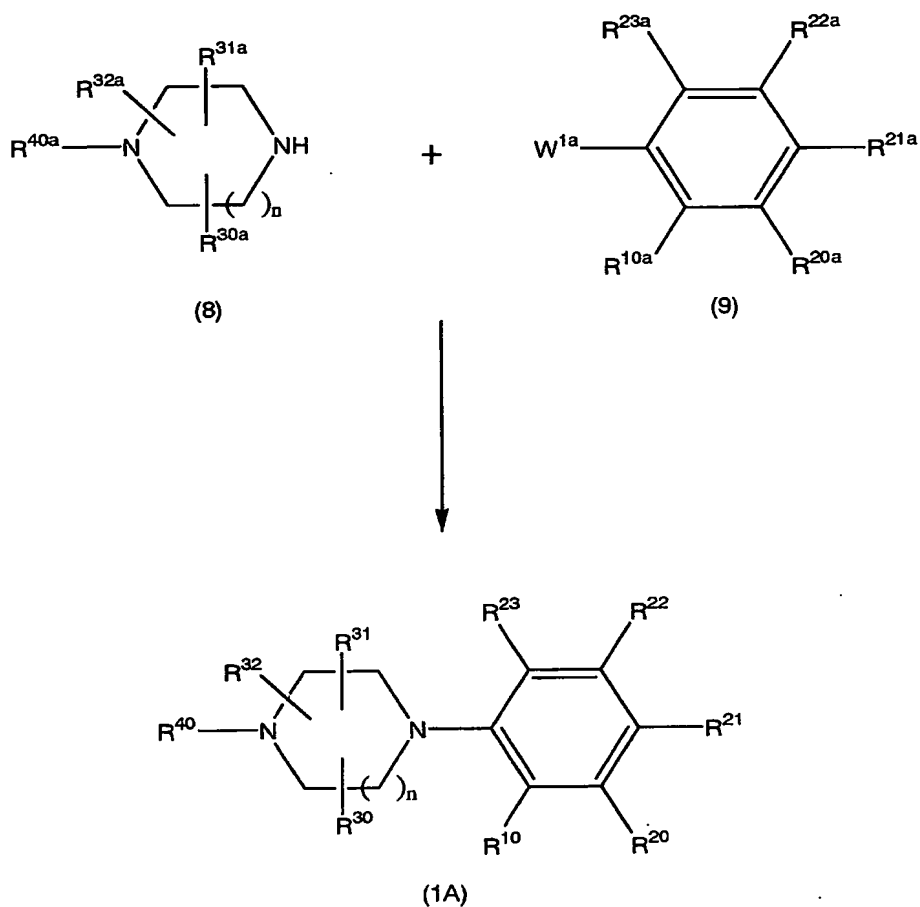
10      また、得られた化合物 (1) および得られた化合物 (100) のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である、本発明の化合物 (1) または本発明の化合物 (1B) (化合物 (1) におけるX1が式CH基の化合物) を得ることができる。

15      さらに、得られた化合物 (100) のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物 (1B) (化合物 (1) におけるX1が式CH基の化合物) を得ることができる。

またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 4 】

(F 法)



F 法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物（8）と化合物（9）とを反応（Amination または Amidation）し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1A）（前記式（1）における X1 が窒素原子の化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、



R 3 1、R 3 2、R 4 0 および n ならびに R 1 0 a、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a および R 3 2 a は前述のものと同意義である。また、W 1 a は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す。

5      <パラジウム (0) 触媒の存在下での反応>

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノールのようなアルコール類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンである。

使用されるパラジウム (0) 触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム、パラジウム黒などであるが、

25      または、下記に示すパラジウム (0) 前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム (0

）触媒である。

即ち、パラジウム（0）前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリスシクロヘキシルホスフィン）パラジウムなどがあり、配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（BINAP）、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサントフェン（Xantphos）、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリ（4-メチルフェニル）ホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、2-（ジ-*t*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-（N, N-ジメチルアミノ）ビフェニル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ジ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、1, 3-ビス（2, 4, 6-トリメチルフェニル）イミダゾール-2-イリデンなどを挙げることができる。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような無機塩基類またはトリエチルアミン、1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有

機塩基類を挙げる事ができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン (18-Crown-6)、1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサシクロペンタデカン (15-Crown-5)、フッ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げる事ができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至110℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、D. Prim らの Tetrahedron (2002), 58, 2041. および、L. Buchwald らの J. Organomet. Chem. (1999), 576, 125.などを挙げる事ができるがこれに限定されない。

#### <銅触媒の存在下での反応>

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレン、ニトロベンゼンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t

ーブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、イソプロパノール、N-メチルピロリドン、トルエン、ジメチルホルムアミドである。

5        使用される銅触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、銅（粉末）、塩化銅（I）、塩化銅（II）、沃化銅（I）、酸化銅（I）、酸化銅（II）、酢酸銅（II）、硫酸銅（II）五水和物、銅アセチルアセトナート（II）、チオシアン酸銅（I）などを挙げることができ、好適には銅（粉末）、塩化銅（I）  
10        ）である。

配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、エチレングリコール、ジエチレングリコール、クレゾール、2，6-ジメチルフェノール、1-ナフトール、2-ナフトール、エチレンジアミン、N，N'-ジメチルエチレンジアミン、ジイソプロピルアミンなどを挙げることができ、好適にはエチレングリ  
15        コール、エチレンジアミンである。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド、リン酸三カリウム、リン酸三ナ  
20        リウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウムのよ  
うな無機塩基類またはカリウムビス（トリメチルシリル）アミドのような有機塩  
基類を挙げることができ、好適には炭酸カリウム、リン酸三カリウムである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至250℃で  
あり、好適には80乃至150℃である。

25        反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1  
乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。反応を不活性気

体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、L. Buchwald らの Org. Lett. (2002), 4, 581. を挙げることができるがこれに限定されない。

5       本発明の化合物 (1 A) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

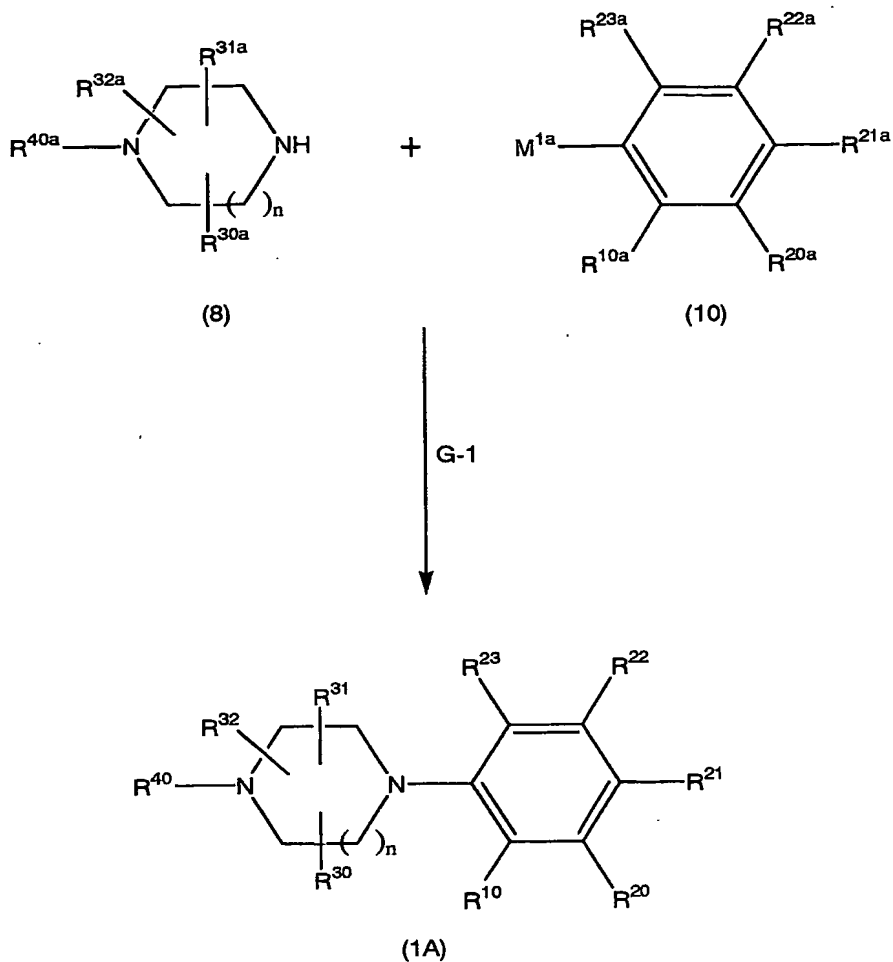
また、得られた化合物 (1 A) の R 1 0 が置換基を有していてもよい 5 - 1 0 員シクロアルケニル基の場合には、A 法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0 が対応の置換基を有していてもよい 5 - 1 0 員シクロアルキル基である

10       本発明の化合物 (1 A) を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 5 】

(G 法)



5 G法は、不活性溶剤中、銅触媒の存在下、塩基の存在下、酸素の存在下または非存在下、化合物（8）と化合物（10）とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1A）（上記式（1）におけるX1が窒素原子の化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、  
R31、R32、R40およびnならびにR10a、R20a、R21a、R2

2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a、R 3 2 aおよびR 4 0 aは前述のものと同意義である。また、M 1 aは式-B (OH)<sub>2</sub>で示される基である。

5 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類またはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

15 使用される銅触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸銅 (I I)、酢酸銅 (I)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I I)、銅イソブチレート (I I)などを挙げることができ、好適には、酢酸銅 (I I)である。

20 使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、N-メチルモルホリン、または1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エンなどの有機塩基類を挙げることができ、好適にはトリエチルアミンまたはピリジンである。

25 使用される反応促進のための添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、モレキュラーシーブ、ピリジン-N-オキシド、または2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジノオキシを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブ（特に4 Å）である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至80℃であり、好適には、10乃至50℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至100時間であり、好適には、24乃至48時間である。

5      本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

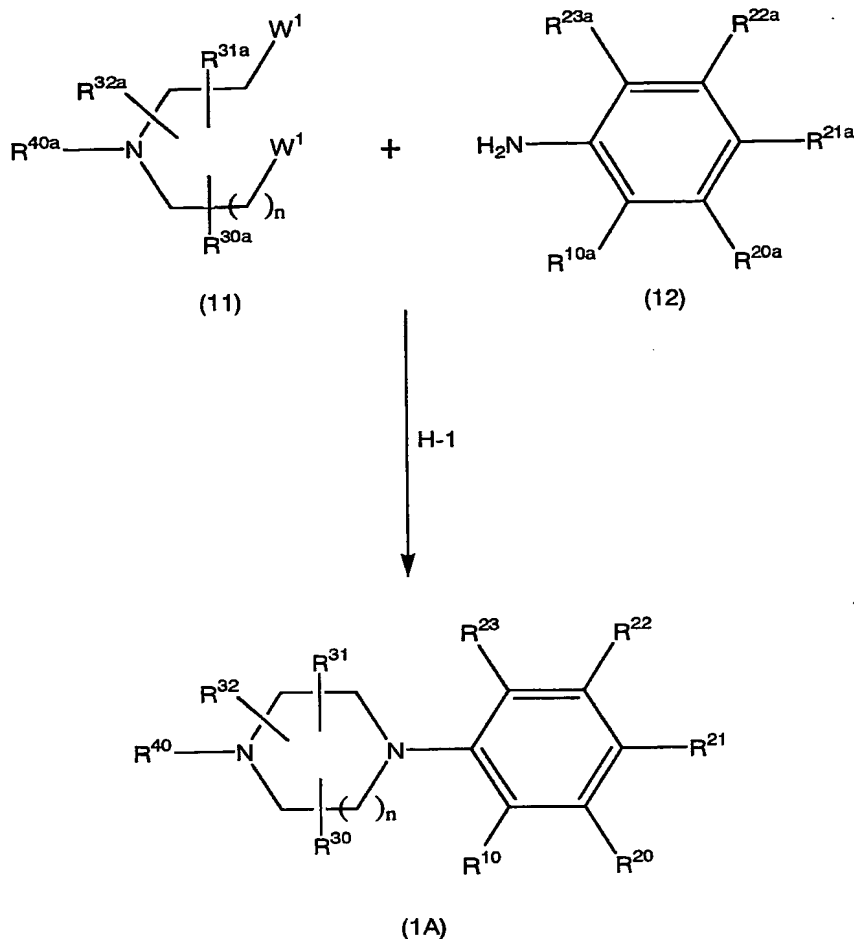
また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である  
10      本発明の化合物(1A)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。



【 0 0 5 6 】

(H法)



H法は、不活性溶剤中または溶剤非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰  
 5 囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物  
 (11) と化合物 (12) とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除  
 去することにより、本発明の化合物 (1A) (上記式 (1) におけるX1が窒素原  
 子の化合物) を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、  
 10  $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $n$ および $W^1$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$

、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 a、R 3 2 aおよびR 4 0 aは前述のものと同意義である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、  
5 n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、ベンゼン、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラ  
10 ヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類を挙げることができるが、好適には、ブタノール、1, 2-ジクロロベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはヘキサ  
15 メチルリン酸トリアミドである。

溶剤を使用しない場合、マイクロウェーブ反応装置を用いたり、アルミナやシリカゲルを担体にして反応させたりすることもできる。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

20 使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、DBU、DABCOのような有機塩基類もしくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムのような無機塩基類を挙げることができる。

25 使用される反応促進のための添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具

体的には、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなヨウ化アルカリ金属類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至270℃である。

5      反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間である。

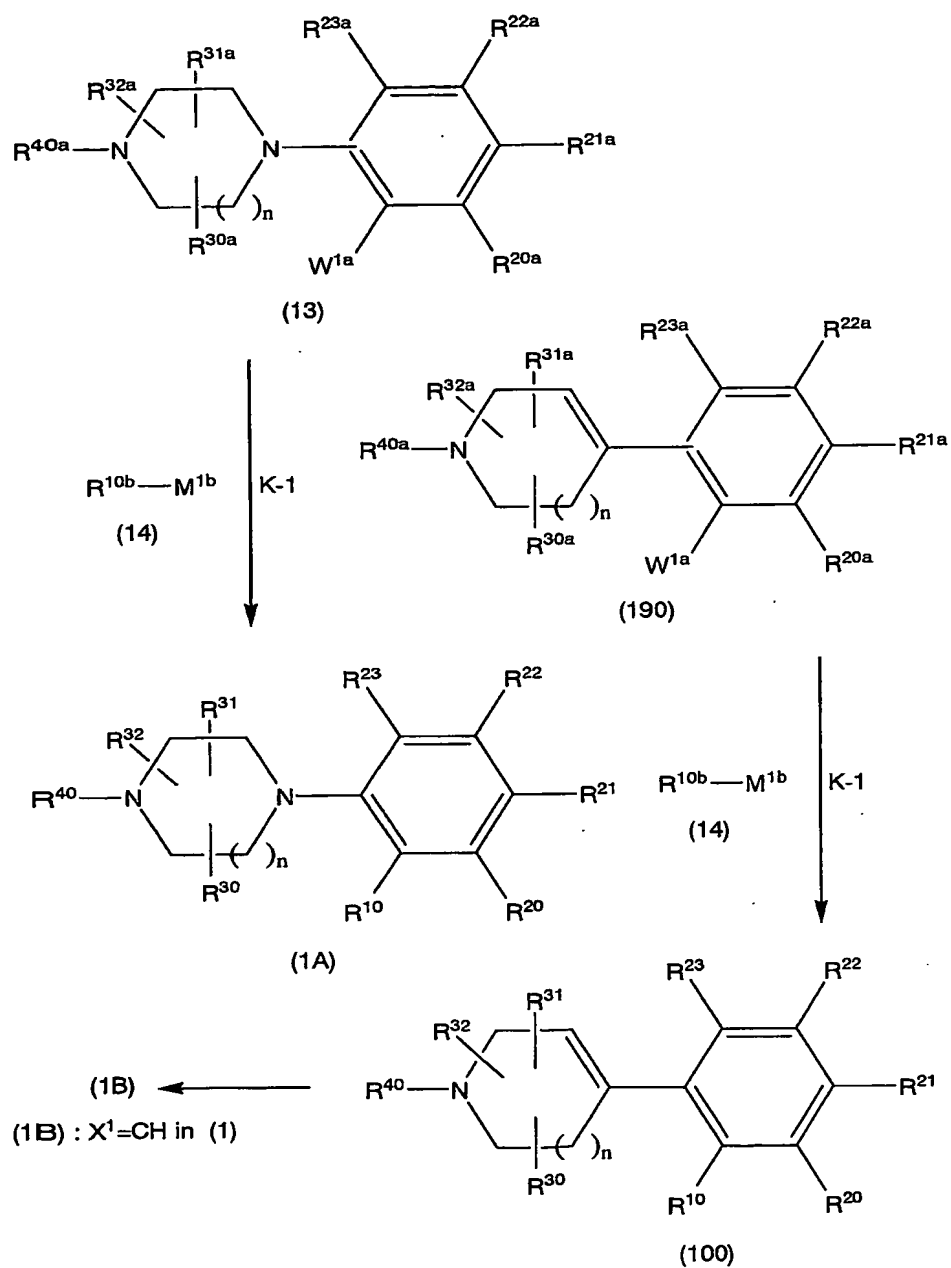
本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

10      また、得られた化合物(1A)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

15      さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 7 】

(K法)



K法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気

下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物（１３）にホウ素金属試薬（１４）またはスズ金属試薬（１４）を反応して（Suzuki 反応または Stille 反応）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１Ａ）（上記式（１）における X １が窒素原子の化合物）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（１９０）に上記と同様の反応を行って、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R １０、R ２０、R ２１、R ２２、R ２３、R ３０、R ３１、R ３２、R ４０、n および W １ a ならびに R ２０ a、R ２１ a、R ２２ a、R ２３ a、R ３０ a、R ３１ a、R ３２ a および R ４０ a は前述のものと同意義である。R １０ b は、置換基を有していてもよい ５－１０ 員シクロアルケニル基を示し、その置換基は、保護されていてもよい、R １０ の「置換基を有していてもよい ５－１０ 員シクロアルケニル基」について定義された置換基と同意義である。

また、M １ b は式 B (O E <sup>10c</sup>)<sub>2</sub> 基または式 S<sub>n</sub> (E <sup>10b</sup>)<sub>3</sub> 基を示す（式中、E <sup>10c</sup> は C １－６ アルキル基または ２つが一緒になって、メチル基で置換されていてもよい C ２－３ アルキレン基を示し、E <sup>10b</sup> は C １－６ アルキル基を示す）。

本法は、M １ b により方法がことなる。

#### <Suzuki カップリング反応>

本法は、不活性溶剤中、パラジウム（０）触媒の存在下、塩基の存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物（１３）と化合物（１４）とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１Ａ）（上記式（１）における X １が窒素原子の化合物）を製造する方法であるか、あるいは、化合物（１９０）に上記と同様の反応を行って、本発明の化合物（１００）を製造する方法である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応

を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、  
5 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、アセトニトリル、イ  
10 ソブチロニトリルのようなニトリル類、ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類もしくは水、またはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンもしくは水、またはこれらの混合溶剤である。

使用されるパラジウム(0)触媒としては、目的の化合物を得ることができ、  
15 かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、パラジウム黒などであるか、または、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下  
20 記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。

即ち、パラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス(ジフェニル  
25 ホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス(トリ-ortho-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリスシクロヘキシルホスフィン)パ

ラジウムなどがあり、配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ（4-メチルフェニル）ホスフィン、2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ジ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートなどを挙げるができる。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、りん酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような無機塩基類、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*tert*-ブトキシド、のような金属アルコキシド類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属類の酢酸塩またはトリエチルアミンのような有機塩基類を挙げるができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩化リチウム、塩化ナトリウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げるができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至120℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、S. P. Stanforth の Tetrahedron

(1998), 54, 263. および、N. Miyaura, A. Suzuki の Chem. Rev. (1995), 95, 2457  
などを挙げることができるがこれに限定されない。

<Stille カップリング反応>

5 本法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物(13)と化合物(14)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法であるか、あるいは、化合物(190)に上記と同様の反応を行って、本発明の化合物(100)を製造する方法である。

10 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチルピロリ  
15 ドンのようなアミド類、トルエン、ベンゼン、キシレン、メシチレンのような芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル  
のようなエーテル類あるいはこれら溶剤の混合剤を挙げることができ、好適には、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンである。

20 使用されるパラジウム(0)触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジ  
リデンアセトン)二パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、  
25 ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム、パラジウム黒などであるか、または、下記に示すパラジウム(0)前駆体となる各種パラジウム錯体および下記に示す各種配位子との組み合わせにより反応系中で生成するパラジウム(0)触媒である。



即ち、パラジウム（0）前駆体となる各種パラジウム錯体としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム、ジクロロビス（トリスシクロヘキシルホスフィン）パラジウムなどがあり、配位子としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリ（4-メチルフェニル）ホスフィン、2-（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリスシクロヘキシルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、ジ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、トリフェニルアルシンなどを挙げることができる。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、フッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化銅、酸化銅、塩化亜鉛などを挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には20乃至110℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、0.5乃至48時間である。

反応を不活性気体の雰囲気下で実施する場合、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、アルゴンまたは窒素ガスである。

なお、上記方法を補完する文献としては、S. P. Stanforth の *Tetrahedron* (1998), 54, 263. および、J. K. Stille の *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1986),

25, 508などを挙げることができるがこれに限定されない。

本発明の化合物(1A)および本発明の化合物(100)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

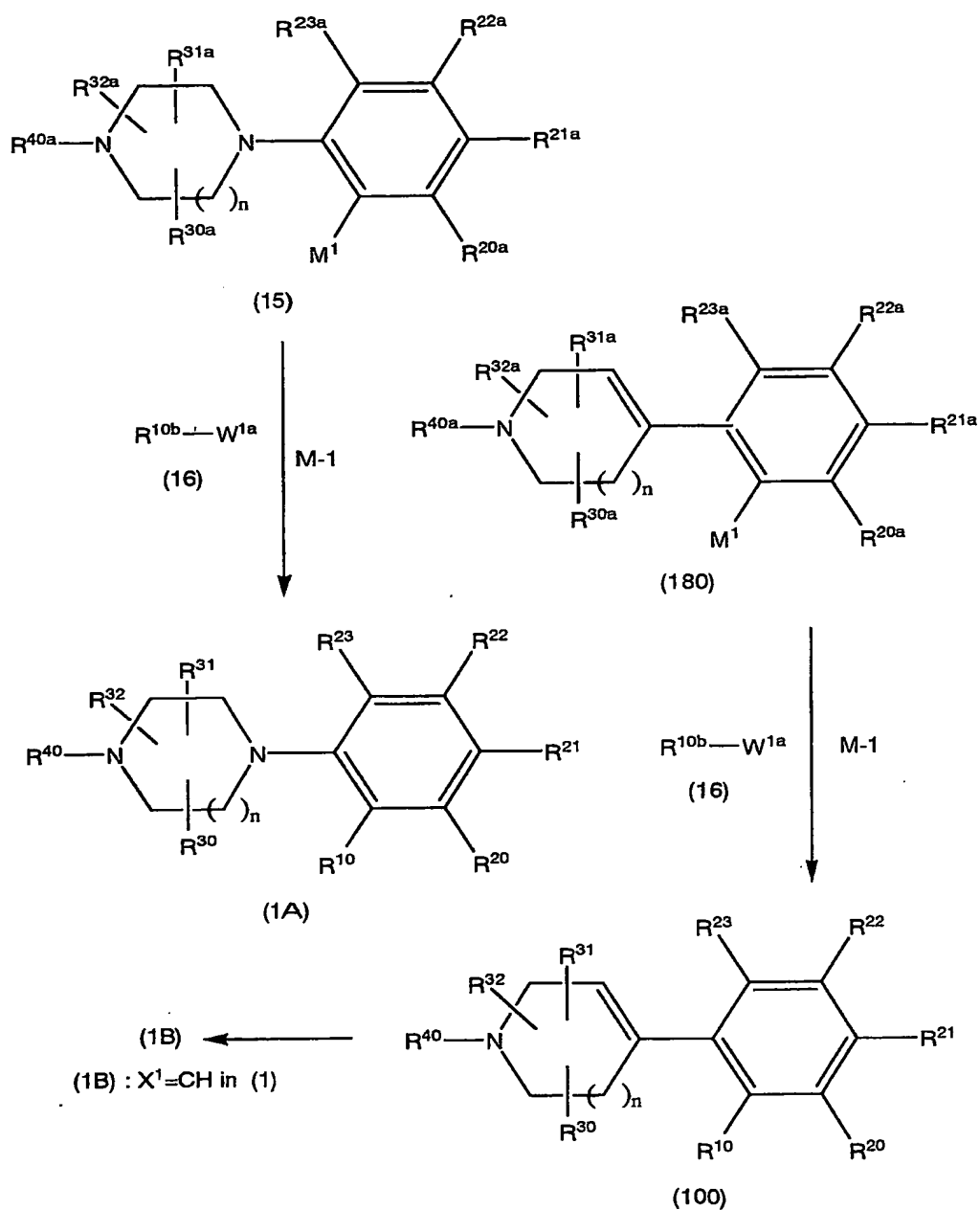
5      また、得られた化合物(1A)および得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である、本発明の化合物(1A)または本発明の化合物(1B)(化合物(1)におけるX1が式CH基の化合物)を得ることができる。

10      さらに、得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物(1B)(化合物(1)におけるX1が式CH基の化合物)を得ることができる。

15      またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 8 】

(M法)



M法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気

下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物(16)にホウ素金属試薬(15)またはスズ金属試薬(15)を反応して(Suzuki 反応またはStille 反応)、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法であるか、あるいは、化合物(180)に上記と同様の反応を行うことにより、本発明の化合物(100)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびW1aならびにR20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。R10bは前述のものと同意義である。

また、M1は式B(OE<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>基または式Sn(E<sup>10b</sup>)<sub>3</sub>基を示す(式中、E<sup>10a</sup>は水素原子、C1-6アルキル基または2つが一緒になって、メチル基で置換されていてもよいC2-3アルキレン基を示し、E<sup>10b</sup>はC1-6アルキル基を示す)。

なお、本方法は前述のK法に準じて行うことができる。

本発明の化合物(1A)および本発明の化合物(100)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)および得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である、本発明の化合物(1A)または本発明の化合物(1B)(化合物(1)におけるX1が式CH基の化合物)を得ることができる。

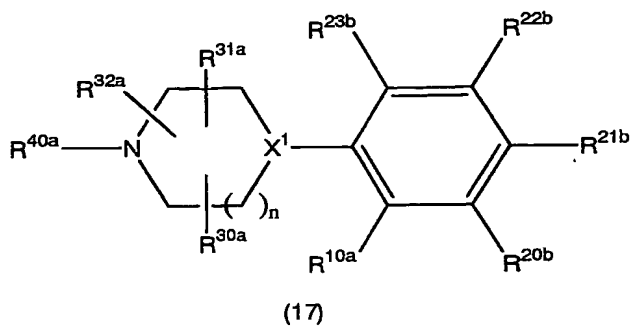
さらに、得られた化合物(100)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基の場合には、水素添加することにより、本発明の化合物

(1 B) (化合物 (1) における X 1 が式 C H 基の化合物) を得ることができる。

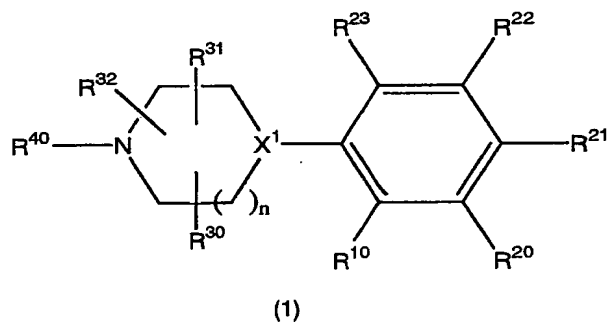
またさらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 5 9 】

(N法)



N-1



5 N法は、不活性溶剤中、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の存在下または非存在下、化合物（17）にハロゲン化試薬を反応し、R10aが結合するベンゼン環上がハロゲン化された化合物を得（N-1-1工程）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1）を製造する方法であるか、あるいは（N-1-1工程）について、遷移金属触媒存在下、不活性溶剤中、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の存在下または非存在

下、そのハロゲン化合物に所望の置換基を導入しうる化合物またはその反応性誘導体を反応し（N-1-2工程）、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、  
5 R31、R32、R40、nおよびX1ならびにR10a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。また、R20b、R21b、R22bおよびR23bは少なくとも一つが水素原子であり、残りがR20a、R21a、R22aおよびR23aにそれぞれ対応する基を示す。

（N-1-1工程）

10 ハロゲン化の工程である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、  
15 t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、  
20 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、酢酸などの有機酸を挙げることができ、好適には、アルコール類（特にメタノール）である。

25 使用されるハロゲン化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には

、塩素 ( $\text{Cl}_2$ )、臭素 ( $\text{Br}_2$ )、ヨウ素 ( $\text{I}_2$ )、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨウドコハク酸イミド、一塩化ヨウ素、塩化チオニルであり、好適には、塩素、臭素、ヨウ素である。

5 使用される添加物としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのようなアルカリ金属類の酢酸塩を挙げることができ、好適には、酢酸ナトリウムである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ であり、好適には、 $20$ 乃至 $50^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.2$ 乃至 $48$ 時間であり、好適には、 $12$ 乃至 $24$ 時間である。

10 本発明の化合物 (1) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物 (1) の  $\text{R}1\text{O}$  が置換基を有していてもよい  $5-10$  員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加を、導入したハロゲン原子が還元されずに残る反応条件を選択し実施することにより、 $\text{R}1\text{O}$  が対応  
15 の置換基を有していてもよい  $5-10$  員シクロアルキル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

20 (N-1-2工程)

N-1-1行程で得られるハロゲン化合物を、遷移金属触媒の存在下、所望の置換基を有す化合物に変換し、得られる化合物の保護基を所望により後述する方法を用いて除去することにより、本発明の化合物 (1) を製造する工程である。

N-1-1行程で得られるようなアリールハロゲン化合物は、パラジウム、銅  
25 、ニッケル、亜鉛、ジルコニウム等の遷移金属類またはそれら金属類と配位子との組み合わせによる触媒存在下、所望の置換基を導入しうる化合物またはその反



応性誘導体と様々にクロスカップリング反応することができる。その結合形成反応様式は、炭素原子—炭素原子結合形成反応、炭素原子—窒素原子結合形成反応、または炭素原子—酸素原子結合形成反応など多岐にわたる。前述したF法およびK法もこれら反応例の一部である。さらに本工程を補完する文献としては、John F. Hartwig; *Angew. Chem. Int. Ed.*; (1998), 37, 2046.、Steven P. Nolan, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 10, 1511.、Stephen L. Buchwald and Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2000), 2, 12, 1729.、Stephen P. Stanforth; *Tetrahedron* (1998), 54, 263.、Karen, E. et. al.; *J. A. C. S.* (2001), 123, 10770.、Stephen L. Buchwald, et. al.; *J. A. C. S.* (1999), 121, 4369.、D. M. Tschaen and R. Desmond, et al.; *Synth. Comm.* (1994), 24, 6, 887.、John F. Hartwig, et. al.; *J. A. C. S.* (2001), 123, 8410.、Gregory C. Fu, et al.; *Org. Lett.* (2001), 3, 26, 4295.、Damien Prim, et al.; *Tetrahedron* (2002), 58, 2041.などを挙げるができるがこれに限定されない。

例えば、炭素原子—窒素原子結合形成反応で、モルホリンを置換基として導入したい場合には、以下のようにして行うことができる。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ジメチルホルムアミドのようなアミド類を挙

げることができ、好適には、キシレンである。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、酢酸パラジウム (I) のようなパラジウム触媒と、カリウム *t*-ブトキシドおよびナトリウム *t*-ブトキシド、炭酸セシウムのような塩基類と、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートのようなホスフィン類とから、適宜選択することができ、好適には、

酢酸パラジウム (I I)、ナトリウム *tert*-ブトキシドおよびトリ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレートの組み合わせである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、50乃至200℃であり、好適には、70乃至150℃である。

- 5      反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至72時間であり、好適には、2乃至24時間である。

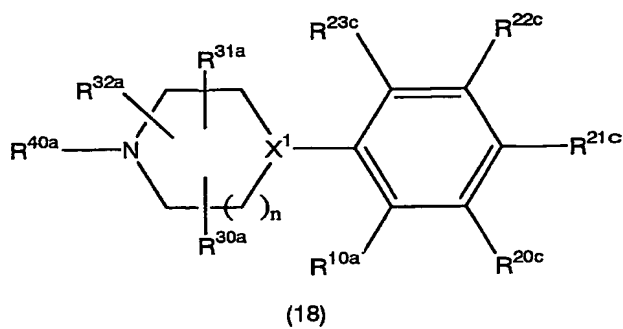
本発明の化合物 (1) は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

- 10      また、得られた化合物 (1) のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本発明の化合物 (1) を得ることができる。

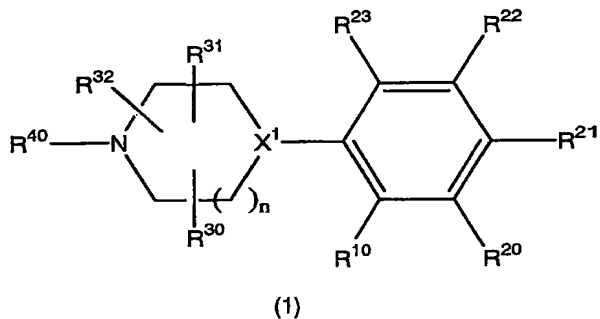
- 15      さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 6 0 】

(P 法)



P-1



5 P 法は、不活性溶剤中、化合物 ( 1 8 ) にトリフルオロメタンスルホニル化剤を反応し、フェノール性水酸基がトリフルオロメタンスルホニル化された化合物を得 ( P - 1 - 1 工程)、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物 ( 1 ) を製造する方法であるか、あるいは ( P - 1 - 1 工程 ) について、そのフェニルトリフラート化合物に所望の置換基を導入しうる化合物またはその反応性誘導体を反応し ( P - 1 - 2 工程)、得られる化合物の保護基

を所望により除去することにより、本発明の化合物（１）を製造する方法である。

本方法は、R 1 0 a が結合するベンゼン環上にフェノール性水酸基が存在する場合に実施できる。

5       上記スキームにおいて、R 1 0、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 3 0、  
R 3 1、R 3 2、R 4 0、n および X 1 ならびに R 1 0 a、R 3 0 a、R 3 1 a、  
R 3 2 a および R 4 0 a は前述のものと同意義である。また、R 2 0 c、R 2  
1 c、R 2 2 c および R 2 3 c は、いずれか一つがフェノール性水酸基であり、  
残りが R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a および R 2 3 a にそれぞれ対応する基を示  
10       す。

（P-1-1工程）

本工程は、前述するA法またはB法に記載のスルホニル化法に準じて行うことができる。

15       なお、トリフルオロメタンスルホニル化の代わりに、ノナフルオロブタンスル  
ホニル化やトルエンスルホニル化等に置き換えてもよい。

本発明の化合物（１）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

20       また、得られた化合物（１）のR 1 0が置換基を有していてもよい5-10員  
シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、  
R 1 0が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本  
発明の化合物（１）を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、  
順序を入れ替えて実施することもできる。

25       （P-1-2工程）

P-1-1工程で得られる化合物のトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を

所望の置換基に変換する工程である。

本工程は、前述のN-1-2法に準じて行うことができる。また、さらに本方法を補完する文献としては、Kurt Ritter; Synthesis, (1993), 735. が挙げられるがこれに限定されない。

- 5      本発明の化合物(1)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

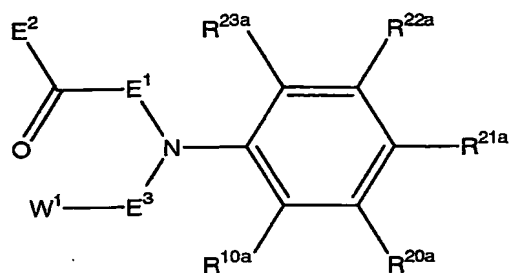
また、得られた化合物(1)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本

- 10    発明の化合物(1)を得ることができる。

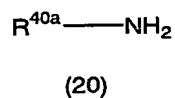
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 6 1 】

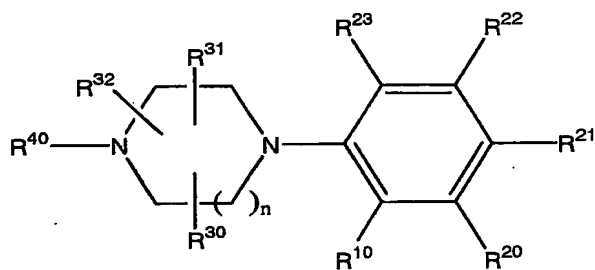
(Q法)



(19)



Q-1

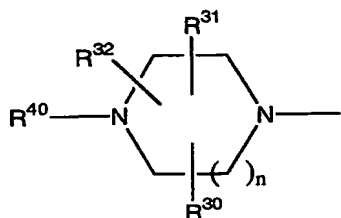


(1A)

Q法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下化合物(19)と化合物(20)とを反応し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物(1A)(上記式(1)におけるX1が窒素原子の化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、 $R^{10}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、 $n$ および $W^1$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$

、R<sup>22a</sup>、R<sup>23a</sup>およびR<sup>40a</sup>は前述のものと同意義である。また、E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>およびE<sup>3</sup>は所望する式



基を得るのに適した基である。なお、E<sup>1</sup>、E<sup>2</sup>またはE<sup>3</sup>上に存在する置換基は保護されていてもよい。

なお、本方法は、前述したC法に準じて行うことができる。

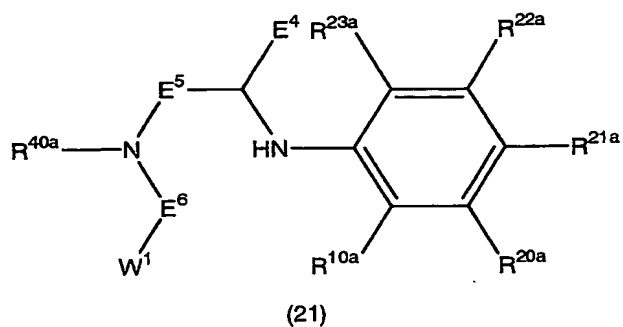
本発明の化合物(1A)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1A)のR<sup>10</sup>が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R<sup>10</sup>が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本発明の化合物(1A)を得ることができる。

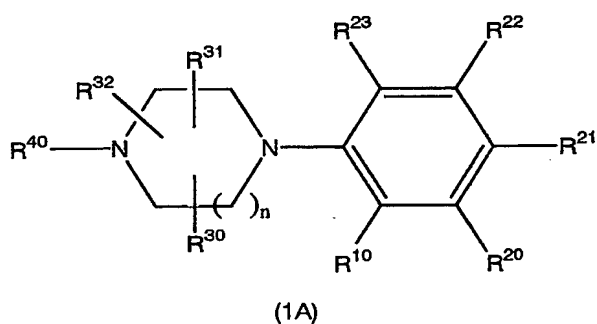
さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 6 2 】

(R 法)



R-1

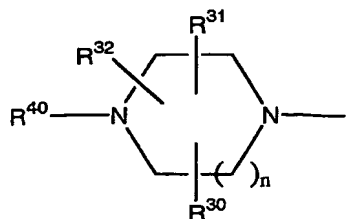


5 R 法は、不活性溶剤中、化合物（21）に塩基を反応して、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1A）（上記式（1）におけるX1が窒素原子の化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40、nおよびW1ならびにR10a、R20a、R21a、R22a、R23aおよびR40aは前述のものと同意義である。また、E4、E5およびE6は所望する式

10





基を得るのに適した基である。なお、E 4、E 5またはE 6上に存在する置換基が保護されていてもよい。

なお、本方法は、前述のA法に準じて行うことができる。

- 5      本発明の化合物（1 A）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

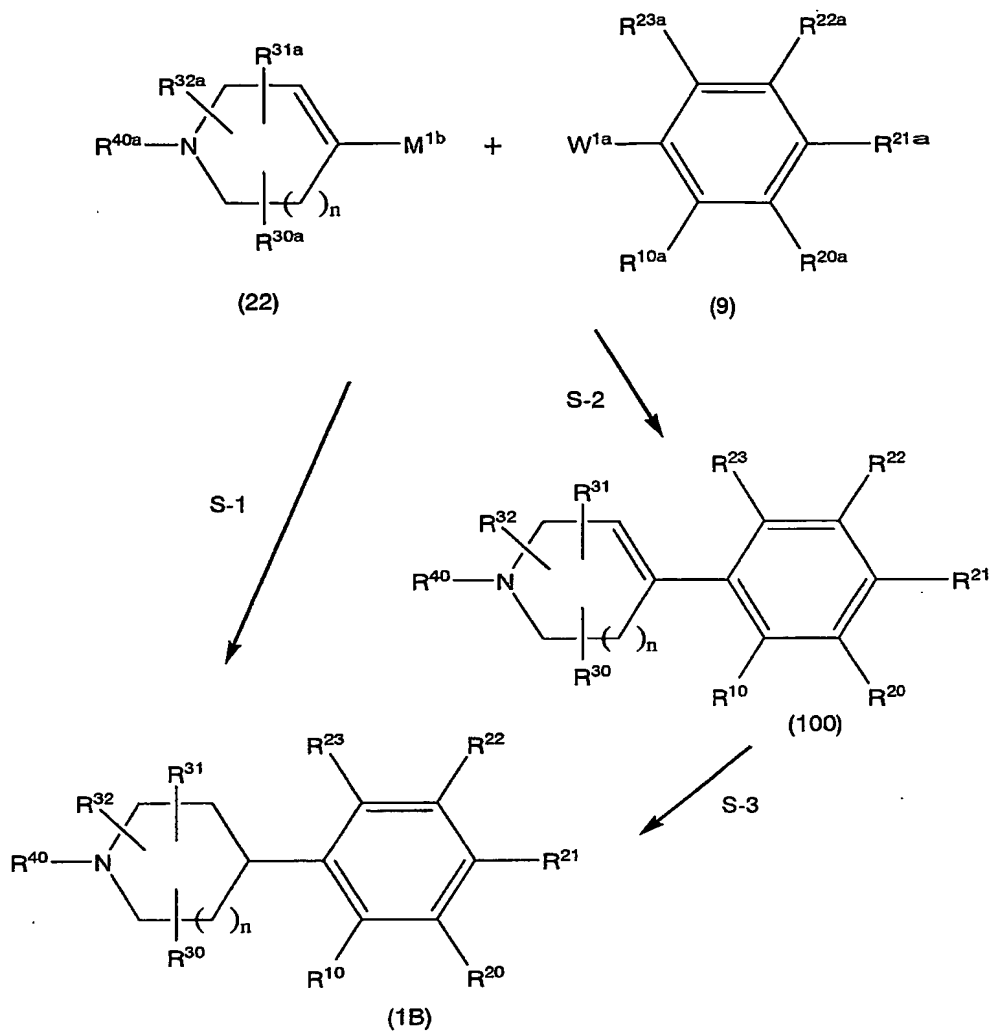
また、得られた化合物（1 A）のR 1 0が置換基を有していてもよい5－1 0員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R 1 0が対応の置換基を有していてもよい5－1 0員シクロアルキル基である

10      本発明の化合物（1 A）を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 6 3 】

(S 法)



5 S 法は、不活性溶剤中、パラジウム (0) 触媒、化合物 (22) と化合物 (9) とを反応し、ついで、水素添加し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物 (1B) (上記式 (1) における X 1 が式 CH 基の化合物) を製造する方法である (S-1 法) か、あるいは、上記方法と同様に化合物 (22) と化合物 (9) を反応させ、得られる化合物の保護基を所望によ

り除去することにより、本発明の化合物（１００）を製造して（Ｓ－２法）、さらに必要ならば水素添加し本発明の化合物（１Ｂ）へと導く方法（Ｓ－３法）である。

5      上記スキームにおいて、R１０、R２０、R２１、R２２、R２３、R３０、  
R３１、R３２、R４０、n、W１aおよびM１bならびにR１０a、R２０a、  
R２１a、R２２a、R２３a、R３０a、R３１a、R３２aおよびR４０aは前述のものと同意義である。

なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

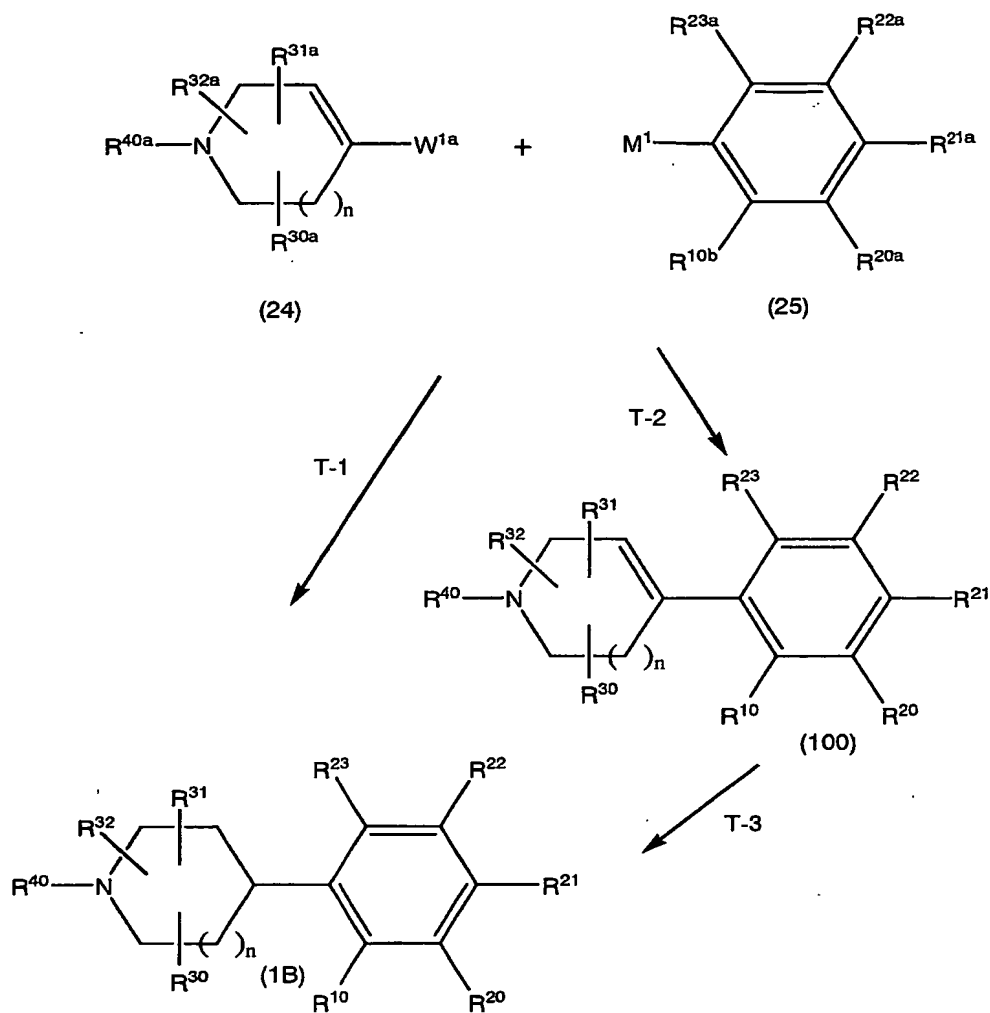
10      本発明の化合物（１Ｂ）および本発明の化合物（１００）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と、化合物（２２）と化合物（９）を反応させた後の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

15

【 0 0 6 4 】

(T法)



5 T法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、化合物（24）と化合物（25）とを反応し、ついで、水素添加し、得られる化合物の保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物（1B）（上記式（1）におけるX1が式CH基の化合物）を製造する方法である（T-1法）か、あるいは、上記方法と同様に化合物（24）と化合物（25）を反応させ、得られる化合物の保護

基を所望により除去することにより、本発明の化合物（１００）を製造して（Ｔ－２法）、さらに必要ならば水素添加し本発明の化合物（１Ｂ）へと導く方法（Ｔ－３法）である。

5 上記スキームにおいて、R１０、R２０、R２１、R２２、R２３、R３０、R３１、R３２、R４０、n、W１aおよびM１ならびにR１０b、R２０a、R２１a、R２２a、R２３a、R３０a、R３１a、R３２aおよびR４０aは前述のものと同意義である。

本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

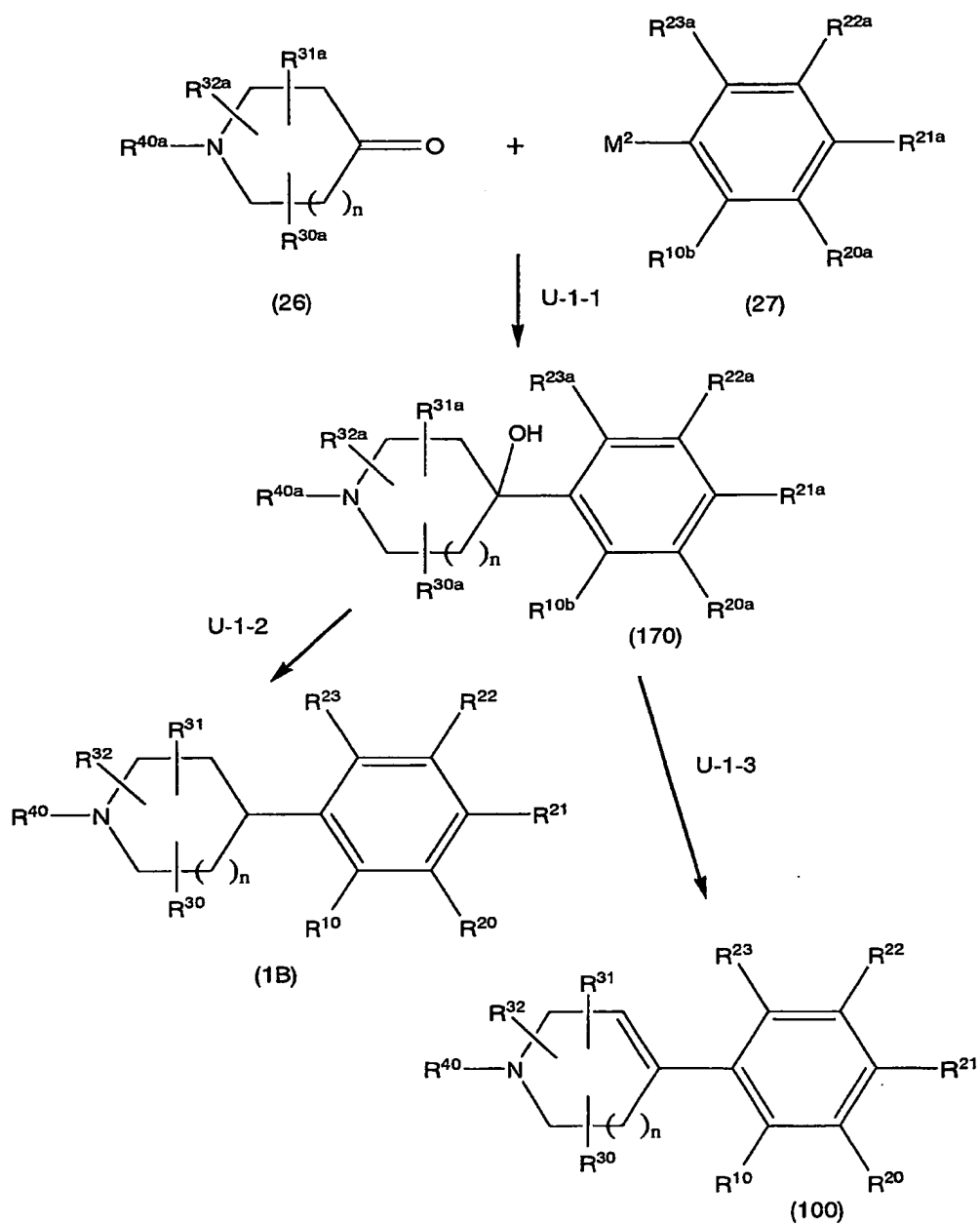
10 本発明の化合物（１Ｂ）および本発明の化合物（１００）は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と、化合物（２４）と化合物（２５）を反応させた後の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

15

【 0 0 6 5 】

(U法)



U法は、不活性溶剤中、化合物(26)と化合物(27)(すなわち、リチウム

試薬またはグリニャール試薬) とを反応し付加体 (170) を得 (U-1-1 工程)、ついで、得られる付加体化合物 (170) のベンジル位の水酸基を還元し (U-1-2 工程)、さらに、保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物 (1B) (上記式 (1) における X1 が式 CH 基の化合物) を製造する方法であるか、あるいは、上記方法と同様に反応して付加体 (170) を得 (U-1-1 工程)、ついで、その化合物 (170) の水酸基を、酸の存在下または非存在下、脱水し (U-1-3 工程)、さらに、保護基を所望により除去することにより、本発明の化合物 (100) を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、R31、R32、R40 および n ならびに R10b、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32a および R40a は前述のものと同意義である。また、M2 はリチウムまたはマグネシウムハライドである。

(U-1-1 工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができ、好適には、テトラヒドロフランである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-80 乃至 30℃ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.2 5 乃至 6 時間である。

(U-1-2 工程)

本工程は、上記 A 法中で記載した水素添加法に準じて行う還元法により、または以下に記載するトリアルキルシリルヒドリドによる還元法により行うことができるが、特にこれら方法に限定されるものではない。

5 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、トリアルキルシリルヒドリドによる還元反応の場合にはクロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）を挙げることができる。

10 使用される還元剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリエチルシリルヒドリド、トリイソプロピルシリルヒドリドのようなトリアルキルシリルヒドリド類を挙げることができ、好適には、にトリエチルシリルヒドリドである。

15 使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフルオロ酢酸のようなハロ置換酢酸類、三フッ化ほう素のようなルイス酸類を挙げることができる。

15 反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至50℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.5乃至48時間である。

(U-1-3工程)

20 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類もしくは水、またはこれら溶剤の混合剤  
25 あるいは無溶剤などを挙げることができ、好適には、テトラヒドロフラン、トル



エン、ジクロロメタン、クロロホルム、水である。

5 使用される酸添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリフルオロ酢酸のようなハロ置換酢酸類、三フッ化ほう素のようなルイス酸類、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機スルホン酸類、塩酸、臭化水素酸のような無機酸類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $180^{\circ}\text{C}$ である。

10 反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.2$ 乃至 $24$ 時間である。

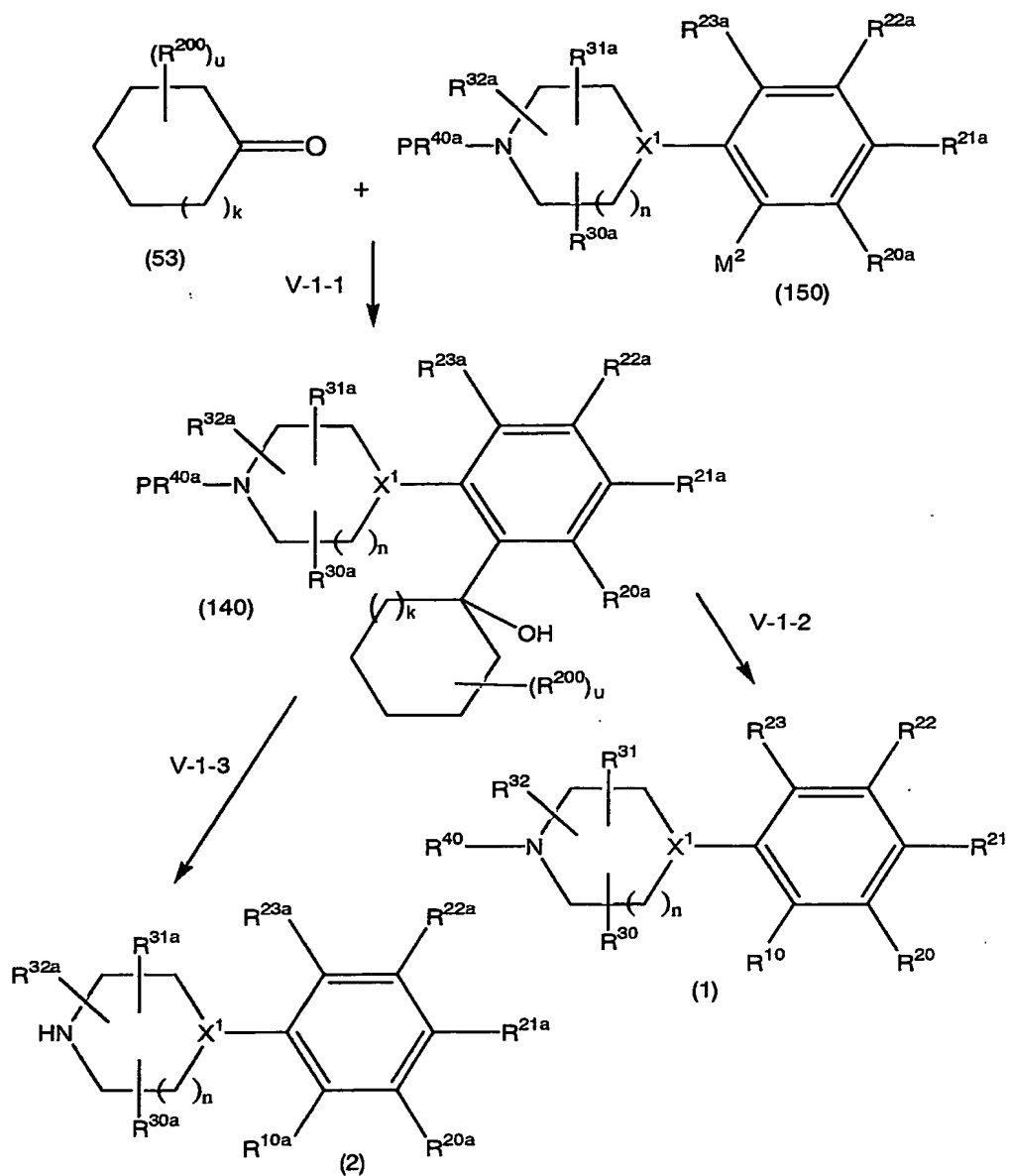
本発明の化合物(1B)および本発明の化合物(100)は、上記により得られる反応混合物から後述する方法により単離または精製することができる。

15 また、得られた化合物(1B)のR10が置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本発明の化合物(1B)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことができる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、順序を入れ替えて実施することもできる。

【 0 0 6 6 】

(V法)



V法は、不活性溶剤中、化合物(53)と化合物(150)(すなわち、リチウム  
5 ム試薬またはグリニャール試薬)とを反応し付加体(140)を得(V-1-1

工程)、ついで、得られる付加体化合物(140)のベンジル位の水酸基を、必要  
ならば、還元または脱水し(V-1-2工程)、さらに、保護基を所望により除去  
することにより、本発明の化合物(1)を製造する方法であるか、あるいは、上  
記方法と同様に反応して付加体(140)を得(V-1-1工程)、ついでその化  
5 合物(140)のベンジル位の水酸基を、必要ならば、還元または脱水し(V-  
1-3工程)、さらに、PR40aの保護基を除去することにより、化合物(2)  
を製造する方法である。

上記スキームにおいて、R10、R20、R21、R22、R23、R30、  
R31、R32、R40、X1およびnならびにR10a、R20a、R21a  
10 、R22a、R23a、R30a、R31aおよびR32aは前述のものと同意  
義である。また、M2はリチウムまたはマグネシウムハライドである。R200  
は、前述の置換基群A1に含まれる置換基と同意義を示すか、または、それら置  
換基上の置換基が保護された基である。uは0、1、2、3、4または5の整数  
である。kは0、1、2、3、4または5の整数である。さらに、PR40aは  
15 前述のR40aと同意義であるか、または、アミノ基の保護基(好適には、t-ブ  
トキシカルボニル基またはベンジル基である)である。

なお、本方法は、前述のU法、続いてA法中に記述した水素添加反応に準じて  
行うことができる。

本発明の化合物(1)および化合物(2)は、上記により得られる反応混合物  
20 から後述する方法により単離または精製することができる。

また、得られた化合物(1)のR10が置換基を有していてもよい5-10員  
シクロアルケニル基の場合には、A法中に前述した水素添加をすることにより、  
R10が対応の置換基を有していてもよい5-10員シクロアルキル基である本  
発明の化合物(1)を得ることができる。

さらに、得られた化合物を酸塩としたい場合には、定法に従って行うことがで  
25 きる。なお、塩を製造する工程と前述の水素添加の工程とは、適当な場合には、

順序を入れ替えて実施することもできる。

【0067】

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T. W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis)  
5 ) , John Wiley & Sons: J. F. W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry)  
) , Plenum Press に記載の方法により以下のように行うことができる。

アミノ基の保護基が、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイ  
ソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、または $t$ -ブチルジフェニルシ  
リルのような置換されてもよいシリル基である場合には、通常、弗化テトラブチ  
10 ルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗  
素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定  
はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロ  
フラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテ  
15 ルのようなエーテル類が好適である。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、反応温度は、0℃乃至5  
0℃であり、反応時間は、10時間乃至18時間である。

アミノ基の保護基が、置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳  
香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成  
20 する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で  
処理することにより除去することができる。

上記反応に使用される酸は、通常、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用  
される酸であれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素  
酸、リン酸又は硝酸のような無機酸、あるいはトリフルオロ酢酸、トリフルオロメ  
25 タンスルホン酸のような有機酸であり、好適には、塩酸またはトリフルオロ酢酸  
である。

上記反応に使用される塩基は、通常、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類である。

上記反応に使用される溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；又は水と上記有機溶媒との混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、エタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、1時間乃至10時間である。

アミノ基の保護基が、置換されてもよいアラルキル基又は置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルの

ようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；又は上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（最も好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

接触還元による除去に使用される触媒は、好適には、パラジウム-炭素、ラネ-ニッケル、酸化白金、白金-黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常、1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃であり、反応時間は、5分間乃至72時間である。

酸化による除去において使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。このような有機溶媒は、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（最も好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

上記反応に使用される酸化剤は、上記アミノ基の保護基を除去する際に使用される酸化剤であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）である。

- 5        反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸化剤、溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、10分間乃至24時間である。

また、アミノ基の保護基が置換されてもよいアラルキル基である場合には、酸または塩基を用いて保護基を除去することもできる。

- 10        上記反応に使用される酸は、上記アミノ基の保護基である置換されてもよいアラルキル基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、燐酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；  
15        塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリプロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

- 上記反応に使用される塩基は、通常、上記アミノ基の保護基である置換されてもよいアラルキル基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、  
20        好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類である。

- 25        上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテル

のような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリ

5    アミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

10

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

15

反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

アミノ基の保護基が置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様に

20    して、酸または塩基で処理することにより行われる。

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

25



アミノ基の保護基が置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基または置換されてもよいスルホニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、酸または塩基で処理することにより行われる。

水酸基の保護基が、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、または*t*-ブチルジフェニルシリルのような置換されてもよいシリル基である場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか或いは塩酸、臭化水素酸、硫酸若しくは過塩素酸、磷酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蓚酸、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸で処理することにより除去できる。

尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸又はプロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；又は上記溶媒の混合溶媒である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）であり、反応時間は、1時間乃至24時間である。

水酸基の保護基が、置換されてもよいアラルキル基又は置換されてもよいアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸

化剤を用いて除去する方法が好適である。

5 接触還元による除去に使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール又はエタノール）である。

15 接触還元による除去に使用される触媒は、上記水酸基の保護基を接触還元によって除去する際に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、ラネーニッケル、酸化白金、白金-黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム-炭素である。

20 圧力は、特に限定はないが、通常、1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）であり、反応時間は、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

25 酸化による除去において使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒であり、例えば、アセトンのようなケトン類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲ

ン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；又はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類である。

5       上記反応に使用される酸化剤は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される酸化剤であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）が用いられる。

10       反応温度及び反応時間は、原料化合物、酸化剤、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至150℃であり、反応時間は、10分間乃至24時間である。

15       また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、-78℃乃至0℃で、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによって除去できる。

20       更に、不活性溶媒中、塩化アルミニウム-沃化ナトリウム又はトリメチルシリルイオダイドのようなアルキルシリルハライド類を用いて除去することができる。

      上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；又は上記溶媒の混合溶媒である。

25       反応温度及び反応時間は、原料化合物、不活性溶媒等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至50℃であり、反応時間は、5分間乃至72時間である。

水酸基の保護基が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

5 上記反応に使用される塩基は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド  
10 シドのような金属アルコキシド類；又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

上記反応に使用される不活性溶媒は、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、  
15 テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルプのようなアルコール類；水；又は上記溶媒  
20 の混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、不活性溶媒等により異なるが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、-20℃乃至150℃であり、反応時間は、1時間乃至10時間である。

25 水酸基の保護基が、置換されてもよいアルコキシメチル基、置換されてもよいアルキルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基

、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフラニル基又は1-エトキシエチル基のような置換されてもよいエチル基である場合には、通常、不活性溶媒中、酸で処理することにより除去される。

5 上記反応に使用される酸は、上記水酸基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものを挙げることができ、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三弗化ホウ素のようなルイス酸であり、  
10 ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

上記反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、  
15 ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブ  
20 タノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、  
25 好適には、エーテル類又はアルコール類（最も好適には、テトラヒドロフラン又はメタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒等により異

なるが、通常、反応温度は、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $200^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ ）であり、反応時間は、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

5 水酸基の保護基が、置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基、または置換されてもよいスルホニル基である場合は、通常、水酸基の保護基が前記の置換されてもよい脂肪族アシル基、置換されてもよい芳香族アシル基又は置換されてもよいアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

10 尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1，5－シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

15 カルボキシ基の保護基が、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基、置換されてもよいシリル基である場合、あるいは保護を目的としてオルソエステルに変換されている場合には、酸又は塩基で処理することにより除去する。方法、または酵素を用いて除去する方法が好適である。

上記反応に使用される酸は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、硫酸、リン酸又は臭化水素酸である。

20 上記反応に使用される塩基は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；又は濃アンモニア－メタノール溶液であり、好適には、水酸化ナトリウムである。

25 尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

上記反応に使用される酵素は、上記カルボキシ基の保護基を除去する際に使

用される酵素であれば特に限定はないが、例えば、各種リパーゼ又は各種エステラーゼである。

5 上記反応に使用される溶媒は、例えば、水又はメタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；又は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール）である。

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、反応温度は、0℃乃至220℃であり、反応時間は、30分間乃至10時間実施される。

10 カルボキシ基の保護基が、置換されてもよいアラルキル基又はハロゲン低級アルキル基である場合は、通常、溶媒中、還元により除去される。

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲン低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、置換されてもよいアラルキル基である場合には、パラジウム-炭素、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

15 使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸；又は上記有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

20 反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常、反応温度は、0℃乃至室温付近であり、反応時間は、5分間乃至12時間である。

25 カルボニル基を保護する目的として、例えば、メタノール、イソプロパノール、又はジエチレングリコールのようなアルコール類；メタンチオール、エタンチオール、又はプロパンジチオールのようなチオール類で形成した環状または非環

状ケタールに変換されている場合には、酸を用いてカルボニル基へと再変換することができる。

上記反応に使用される酸は、通常、上記カルボニル基の保護する目的として変換された環状または非環状ケタールを、カルボニル基へ再変換する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、  
5   リン酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のプレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は  
10  酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸又はp-トルエンスルホン酸）である。

上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-  
15  プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルプのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリ  
20  アミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、アセトン、テトラヒドロフラン、又は水）である。



反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至沸点温度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、10分間乃至24時間）である。

- 5      尚、チオール類で形成した環状または非環状ケタールの場合には、特にラネーニッケル又は硝酸銀のようなものを使用して除去する方法が簡便である。

ジオール類の保護として、例えば、ホルマリン又はアセトンを用いて形成した環状ケタールへと変換されている場合には酸を用いてジオール類へと再変換することができる。

- 10      上記反応に使用される酸は、通常、上記ジオール類の保護する目的として変換された環状または非環状ケタールを、ジオール類へ再変換する際に使用される酸であれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸；酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；又は酸性イオン交換樹脂であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸又はp-トルエンスルホン酸）である。
- 15

- 20      上記前段の反応に使用される不活性溶媒は、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-
- 25

5 プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリ  
アミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、アセトン、テトラヒドロフラン、又は水）である。

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至沸点温度（好適には、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）である。

10 反応時間は、原料化合物、使用される酸、不活性溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至48時間（好適には、10分間乃至24時間）である。

また、アミノ、水酸、カルボニル及び／又はカルボキシ基、あるいはジオール類の保護基の除去は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

#### 15 【0068】

上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は定法に従い、反応混合物から採取することができる。

例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチル  
20 のような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶剤を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶剤を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶剤を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また  
25 、当該層が水層であれば、電氣的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの（例えば、溶剤、試薬等）を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

5       さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取し、ろ取した目的化合物を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

10       またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触媒を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記  
15       反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

20       上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を  
25       、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより

、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

採取した目的化合物が液体または固体の場合、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル60（340－400mesh）または富士シリシア化学株式会社製BW-300（300mesh）のような弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が激し過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製のプロピルアミンコーティングシリカゲル（200－300mesh）などを用いることもできる。また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶剤での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製NAM-200HまたはNAM-300Hを用いることもできる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤で目的化合物を溶出させ、溶剤を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

#### 【0069】

以上が本発明にかかる化合物（1）および化合物（100）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物（1）および化合物（100）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（1）および化合物（100）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

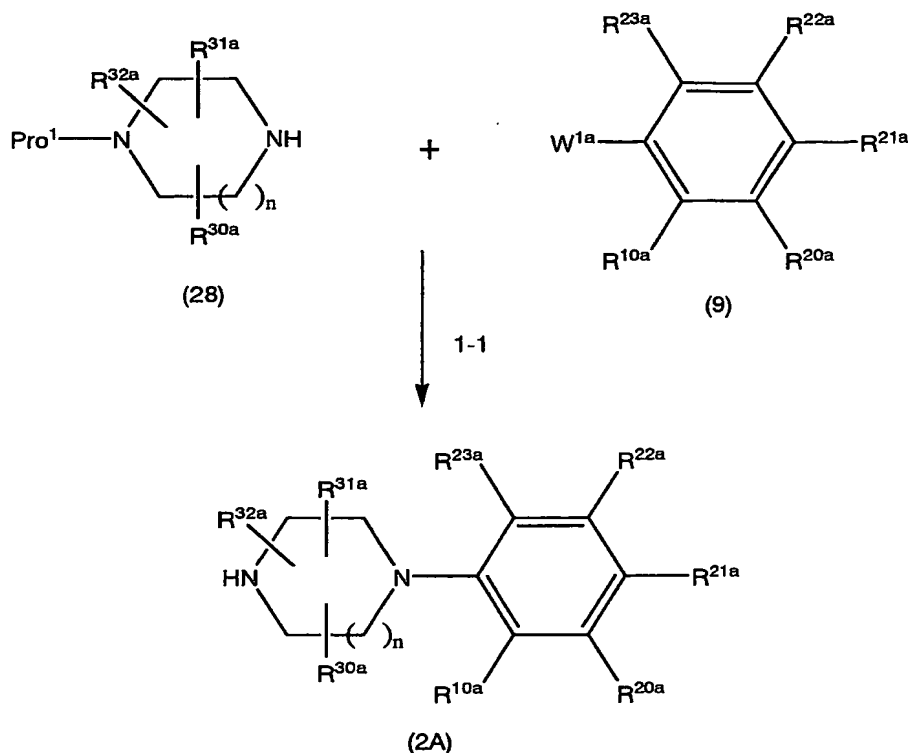
本発明に係る化合物（１）および本発明に係る化合物（１００）が、化合物（１）の塩および化合物（１００）の塩、または化合物（１）の水和物および化合物（１００）の水和物として得られる場合、前記の化合物（１）のフリー体および化合物（１００）のフリー体に常法に従って変換することができる。

5       また、本発明に係る化合物（１）および本発明に係る化合物（１００）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）  
10       を用いることにより精製し、単離することができる。

上記Ａ法、Ｂ法、Ｃ法、Ｄ法、Ｅ法、Ｆ法、Ｇ法、Ｈ法、Ｋ法、Ｍ法、Ｎ法、Ｐ法、Ｑ法、Ｒ法、Ｓ法、Ｔ法、Ｕ法およびＶ法における原料化合物は、市販のものであるか、市販のものから当分野における周知の方法により容易に製造できる。また、以下の方法により製造することもできる。

## 【 0 0 7 0 】

化合物 ( 2 A ) の製造方法 ( 1 - 1 法 )



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム ( 0 ) 触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物 ( 2 8 ) と前述の化合物 ( 9 ) とを反応し ( A m i n a t i o n または A m i d a t i o n )、ついで、保護基 P r o 1 を除去することにより、化合物 ( 2 A ) ( 前記の化合物 ( 2 ) における X 1 が窒素原子である化合物 ) を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n および W 1 a ならびに R 1 0 a 、 R 2 0 a 、 R 2 1 a 、 R 2 2 a 、 R 2 3 a 、 R 3 0 a 、 R 3 1 a および R 3 2 a は前述のものと同意義である。また、P r o 1 はアミノ基の保護基であり、例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、または t -ブチルジフェニルシリルのような置換され

てもよいシリル基類、ホルミルまたはアセチルのような置換されてもよい脂肪族アシル基類、ベンゾイルのような置換されてもよい芳香族アシル基類、エトキシカルボニルまたは $\alpha$ -ブトキシカルボニルのような置換されてもよいアルコキシカルボニル基類、シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基類、ベンジル、4-メトキシベンジル、または4-ニトロベンジルのような置換されてもよいアラ

5      ルキル基類、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、または4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換されてもよいアラ

10      ルキルオキシカルボニル基類、ビニルオキシカルボニルまたはアリルオキシカルボニルのような置換されてもよいアルケニルオキシカルボニル基類、置換されて

15      もよいアルキル基類、置換されてもよいアルケニル基類、あるいは置換されてもよいスルホニル基などが挙げられ、好適には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲンまたはトリ低級アルキルシリル基

20      で置換された低級アルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような置換基を有していてもよいアラ

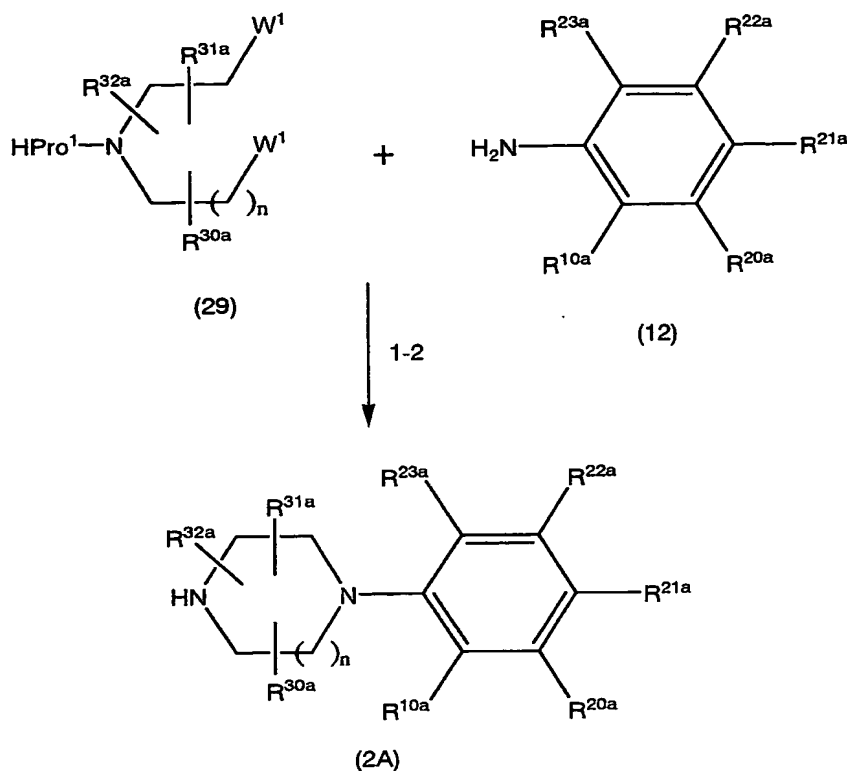
25      ルキルオキシカルボニル基またはベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルのような置換基を有していてもよいアラ

30      ルキル基であり、特に好適には、ベンジル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジル、エトキシカルボニル、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基である。

25      なお、本方法は、前述のF法に準じて行うことができる。

## 【 0 0 7 1 】

化合物 ( 2 A ) の製造方法 ( 1 - 2 法 )



本方法は、不活性溶剤中または溶剤非存在下、不活性気体の雰囲気下または非  
 5 雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合  
 物 ( 2 9 ) と前述の化合物 ( 1 2 ) とを反応し化合物 ( 2 A ) を得るか、ついで  
 、保護基 P<sub>ro</sub>1 を除去することにより、化合物 ( 2 A ) ( 前記の化合物 ( 2 ) に  
 おける X<sub>1</sub> が窒素原子である化合物 ) を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n および W<sup>1</sup> ならびに R<sup>10a</sup>、R<sup>20a</sup>、R<sup>21a</sup>  
 10 、R<sup>22a</sup>、R<sup>23a</sup>、R<sup>30a</sup>、R<sup>31a</sup> および R<sup>32a</sup> は前述のものと同意  
 義である。

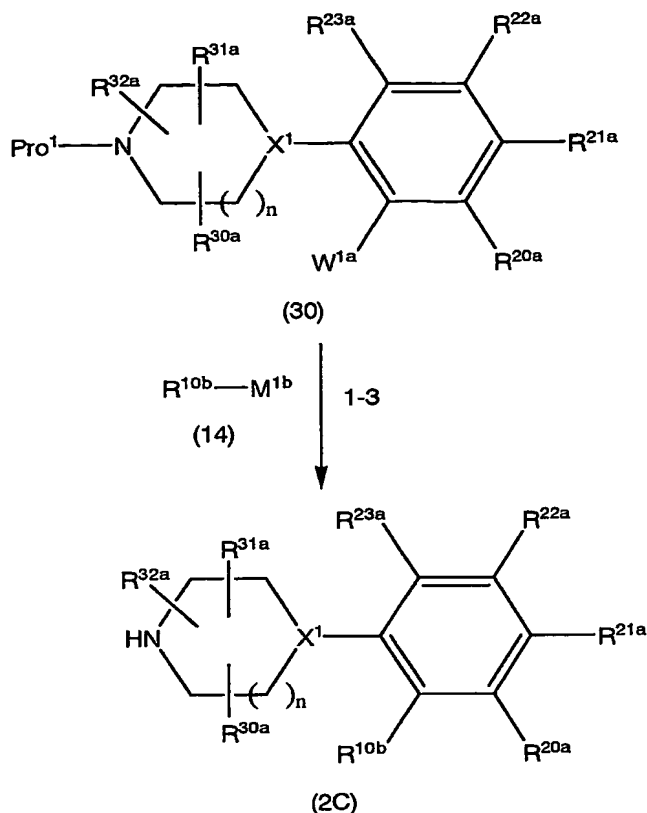
H P<sub>ro</sub>1 は水素原子または前述の P<sub>ro</sub>1 基と同意義を示す。

なお、本方法は、前述の H 法に準じて行うことができる。



## 【 0 0 7 2 】

化合物（2C）の製造方法（1－3法）



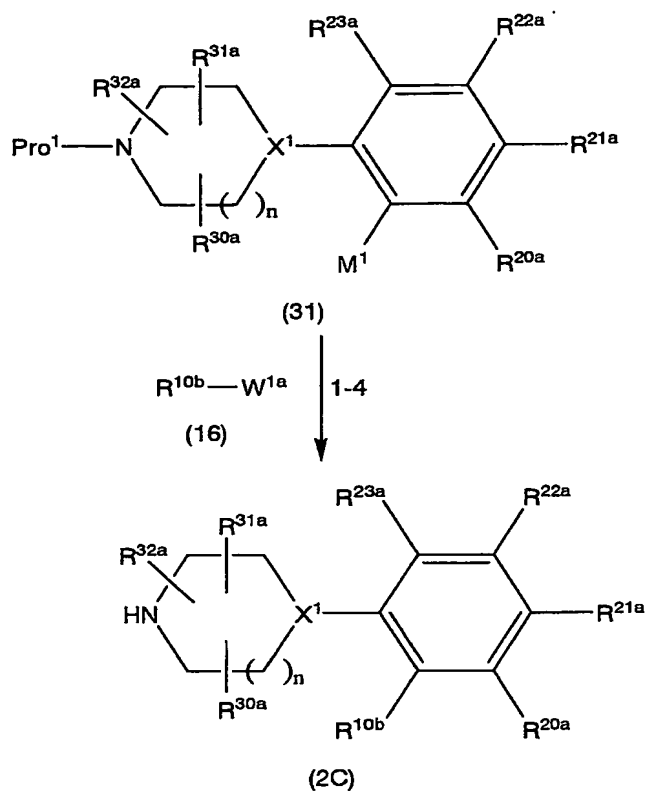
本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、不活性気体の雰囲気  
 5 気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非  
 存在下、化合物（30）と前述の化合物（14）とを反応し、ついで、保護基P  
 r o 1を除去することにより、化合物（2C）（前記の化合物（2）のうちR 1 0  
 bである化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、X 1、n、W 1 a、M 1 bおよびP r o 1ならびにR  
 1 0 b、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 aおよび  
 10 R 3 2 aは前述のものと同意義である。

なお、本方法は、前述のK法に準じて行うことができる。

## 【0073】

化合物(2C)の製造方法(1-4法)



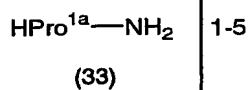
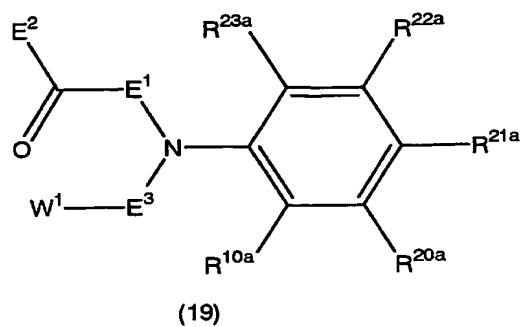
本方法は、不活性溶剤中、パラジウム(0)触媒の存在下、不活性気体の雰囲気  
 5 気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非  
 存在下、化合物(31)と前述の化合物(16)とを反応し、ついで、保護基P  
 r o 1を除去することにより、化合物(2C)(前記の化合物(2)のうちR 1 0  
 bである化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、X 1、n、W 1 a、M 1およびP r o 1ならびにR 1  
 10 0 b、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 aおよびR  
 3 2 aは前述のものと同意義である。

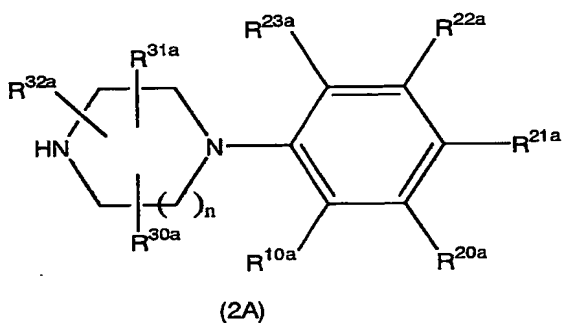
なお、本方法は、前述のK法に準じて行うことができる。

【 0 0 7 4 】

化合物（２Ａ）の製造方法（１－５法）



1-5



5 本方法は、不活性溶剤中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、化合物（１９）と化合物（３３）とを反応し化合物（２Ａ）を得るか、前述した方法により保護基 P r o 1 a を除去することにより、化合物（２Ａ）（前記の化合物（２）における X 1 が窒素原子である化合物）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n、W1、E1、E2およびE3ならびにR10a、

R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a、R 3 0 a、R 3 1 aおよびR 3 2 a  
は前述のものと同意義である。

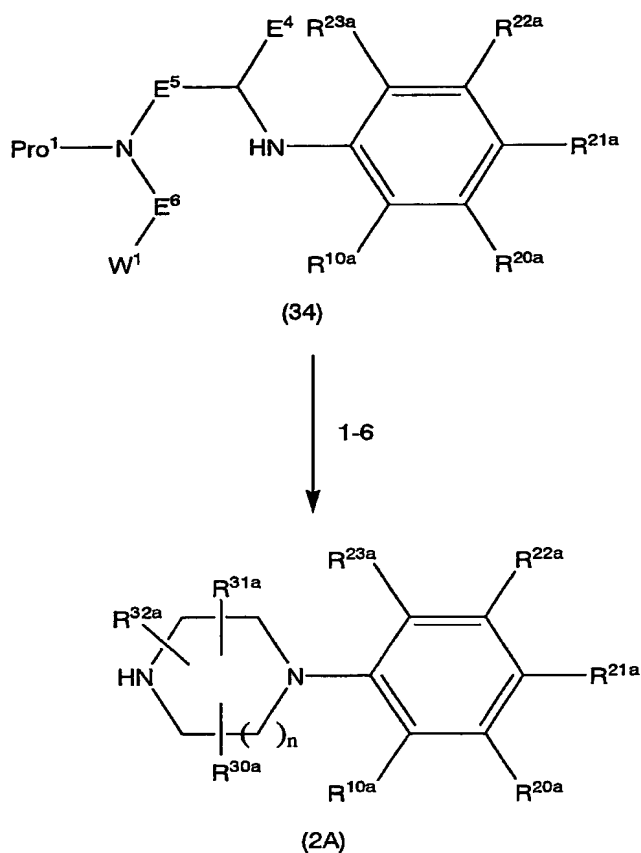
また、H P r o l a は水素原子または下記P r o l aを示す基である。

5 また、P r o l a はベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベ  
ンジル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジルのような置換基を有してい  
てもよいアラルキル基であり、好適には、ベンジル基である。

なお、本方法は、前述のC法に準じて行うことができる。

## 【0075】

化合物(2A)の製造方法(1-6法)



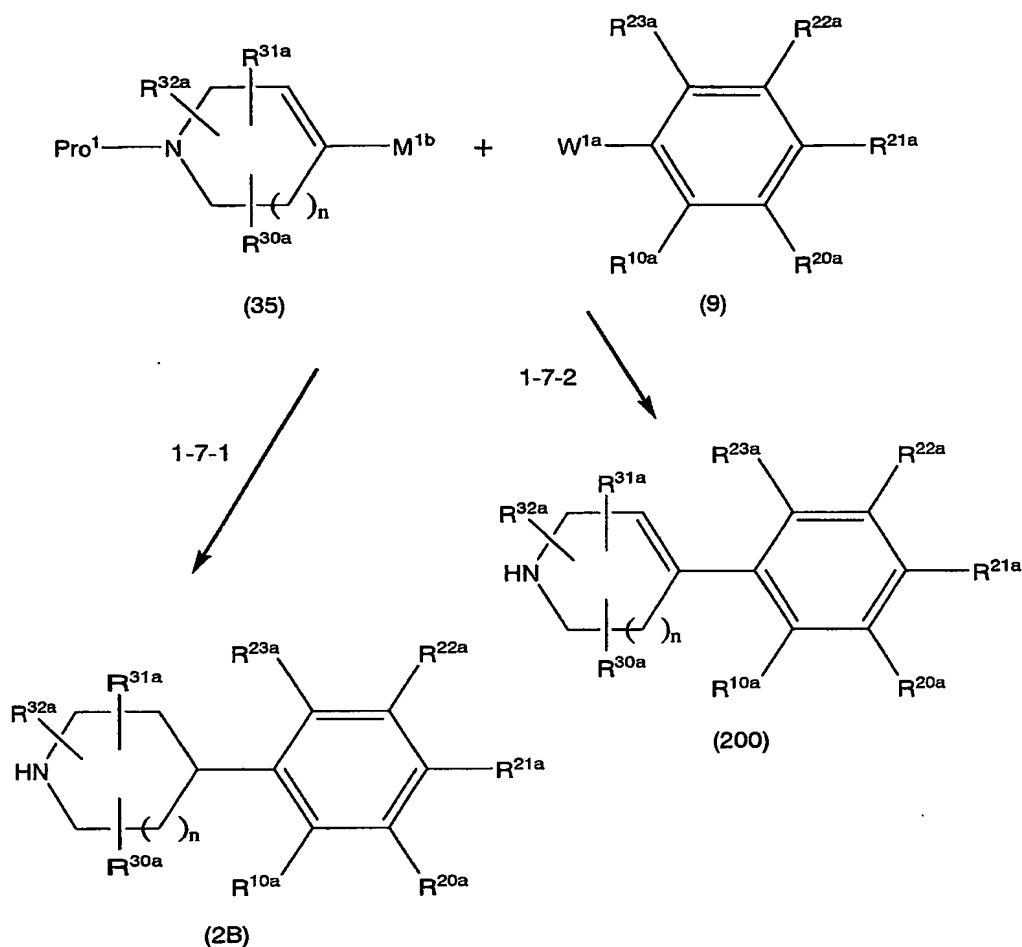
本方法は、不活性溶剤中、化合物(34)に塩基を反応し、ついで、前述した  
 5 方法により保護基Pro1を除去することにより、化合物(2A)(前記の化合物  
 (2)におけるX1が窒素原子である化合物)を製造する方法である。

上記スキームにおいて、n、W1、Pro1、E4、E5およびE6ならびに  
 R10a、R20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31aおよ  
 びR32aは前述のものと同意義である。

10 なお、本方法は、前述のA法に準じて行うことができる。

【 0 0 7 6 】

化合物 (2B) および化合物 (200) の製造方法 (1-7法)



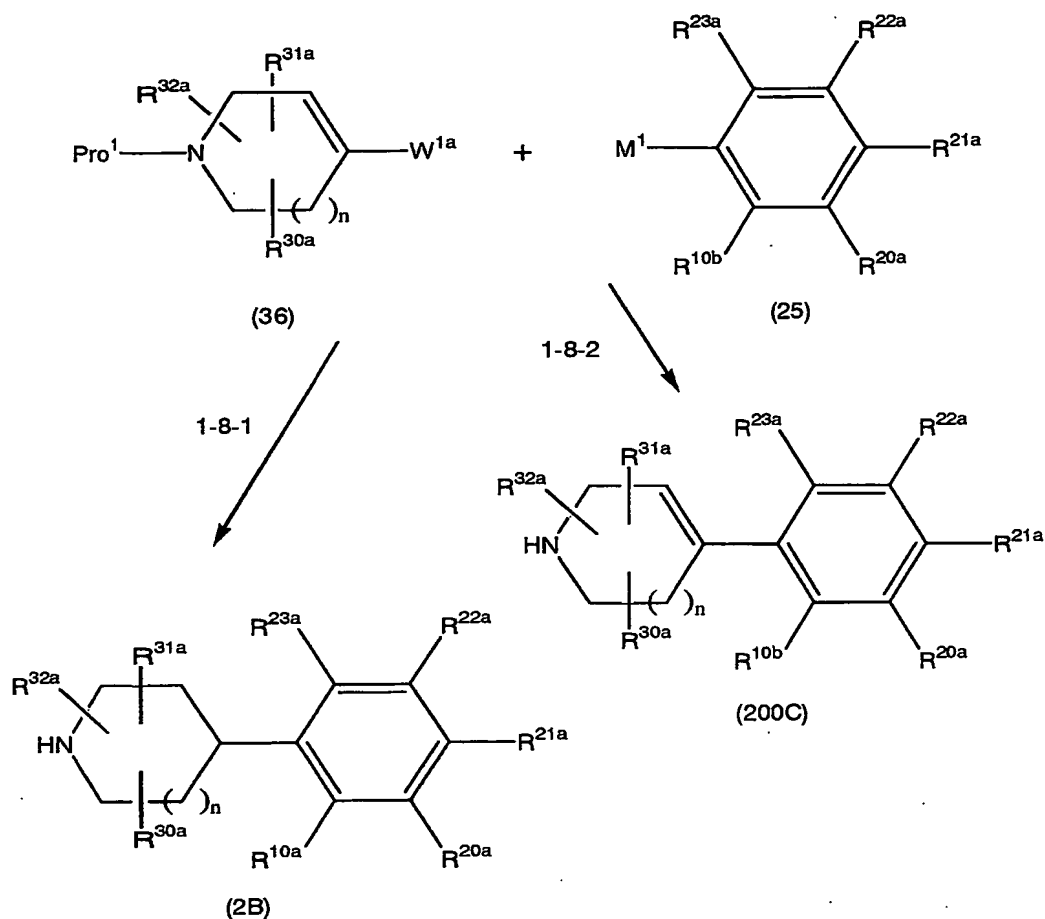
本方法は、不活性溶剤中、パラジウム (0) 触媒の存在下、化合物 (35) と化合物 (9) とを反応し、ついで、水素添加反応をし、さらに、保護基 *Pro*<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 (2B) (前記の化合物 (2) における X<sup>1</sup> が式 C H 基である化合物) を製造する方法 (1-7-1 法) であるか、あるいは、上記と同様に化合物 (35) と化合物 (9) を反応させ、ついで、保護基 *Pro*<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 (200) を製造する方法 (1-7-2 法) である

上記スキームにおいて、 $n$ 、 $W1a$ 、 $M1$ および $Pro1$ ならびに $R10a$ 、 $R20a$ 、 $R21a$ 、 $R22a$ 、 $R23a$ 、 $R30a$ 、 $R31a$ および $R32a$ は前述のものと同意義である。

5      なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

【 0 0 7 7 】

化合物 ( 2 B ) および化合物 ( 2 0 0 C ) の製造方法 ( 1 - 8 法 )



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム ( 0 ) 触媒の存在下、化合物 ( 3 6 ) と  
 5 前述の化合物 ( 2 5 ) とを反応し、ついで、水素添加反応をし、さらに、保護基  
*Pro*<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 ( 2 B ) ( 前記の化合物 ( 2 ) における *X*  
 1 が式 *CH* 基である化合物 ) を製造する方法 ( 1 - 8 - 1 法 ) であるか、あるいは、  
 上記と同様に化合物 ( 3 6 ) と化合物 ( 2 5 ) を反応させ、ついで、保護基  
*Pro*<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 ( 2 0 0 C ) ( 前記の化合物 ( 2 0 0 ) の  
 10 うち *R*<sup>10b</sup> である化合物 ) を製造する方法 ( 1 - 8 - 2 法 ) である。

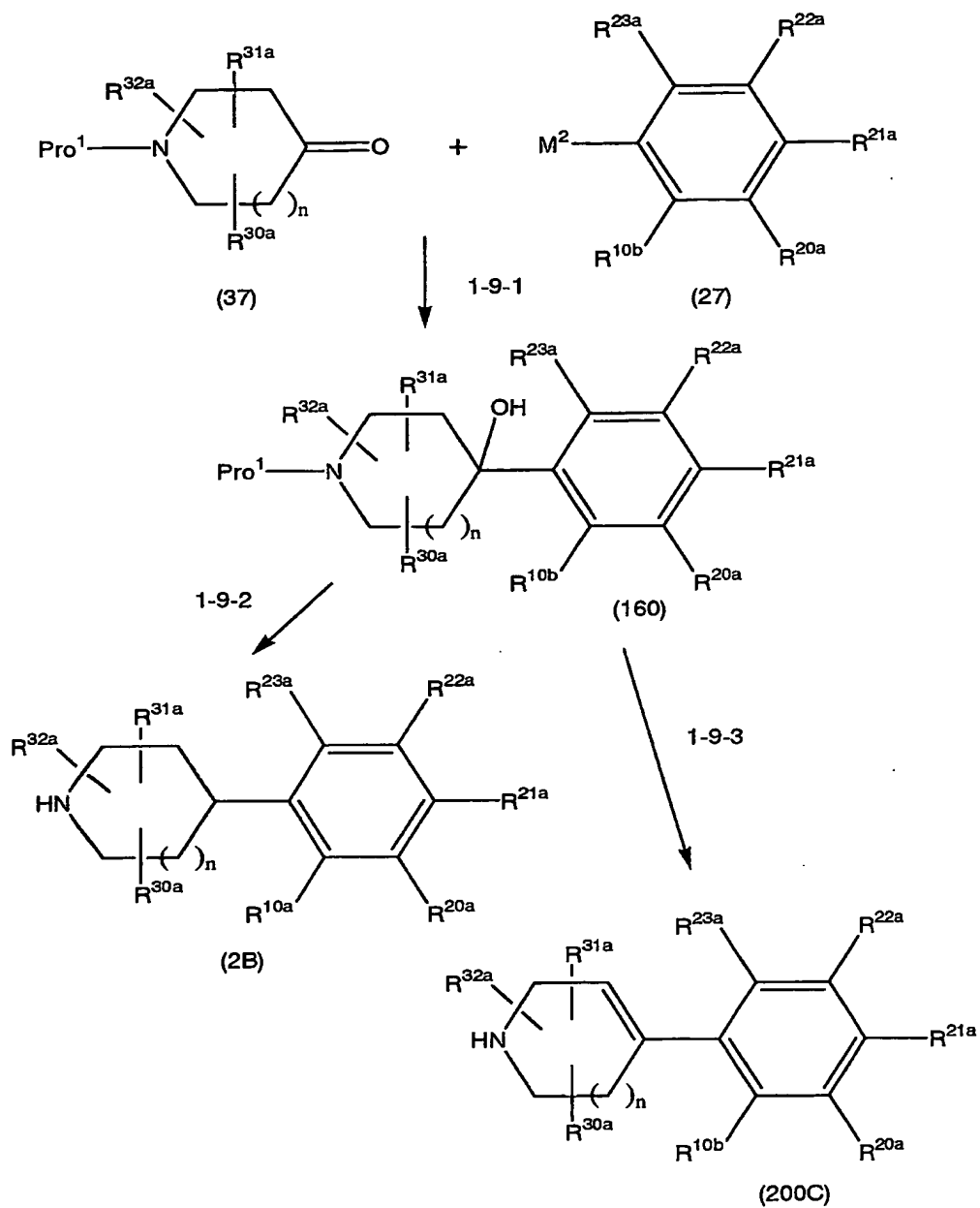


上記スキームにおいて、 $n$ 、 $W1a$ 、 $M1$ および $Pro1$ ならびに $R10a$ 、 $R10b$ 、 $R20a$ 、 $R21a$ 、 $R22a$ 、 $R23a$ 、 $R30a$ 、 $R31a$ および $R32a$ は前述のものと同意義である。

5      なお、本方法は、前述のK法、続いてA法中に前述した水素添加反応に準じて行うことができる。

【 0 0 7 8 】

化合物 (2B) および化合物 (200C) の製造方法 (1-9法)



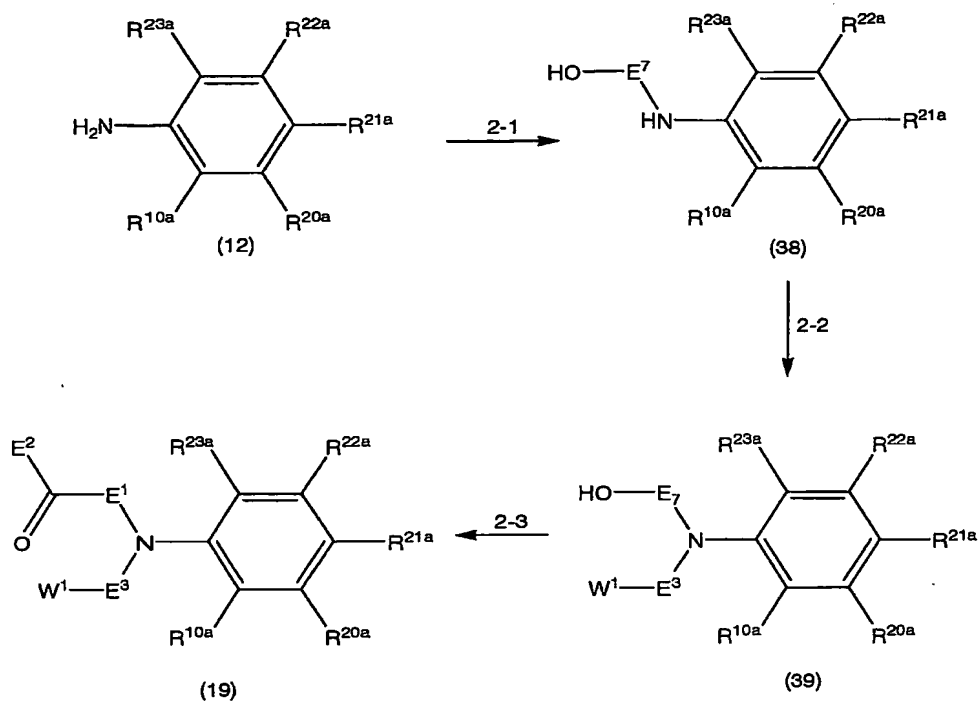
本方法は、不活性溶剤中、不活性気体の存在下、化合物 (37) と化合物 (2

- 7) (すなわち、リチウム試薬またはグリニャール試薬) とを反応し付加体 (160) を得 (1-9-1 工程)、ついで、得られる付加体化合物 (160) のベンジル位の水酸基を還元し (1-9-2 工程)、さらに、保護基 Pr o 1 を除去することにより、化合物 (2B) (前記の化合物 (2) における X 1 が式 CH 基である化合物) を製造する方法であるか、あるいは、上記方法と同様に反応して付加体 (160) を得 (1-9-1 工程)、ついで、その化合物 (160) の水酸基を、酸の存在下または非存在下、脱水し (1-9-3 工程)、さらに、保護基 Pr o 1 を除去することにより化合物 (200C) (前記の化合物 (200) のうち R 10 b である化合物) を製造する方法である。
- 10      上記スキームにおいて、n、M2 および Pr o 1 ならびに R 10 a、R 10 b、R 20 a、R 21 a、R 22 a、R 23 a、R 30 a、R 31 a および R 32 a は前述のものと同意義である。

なお、本方法は、前述の U 法に準じて行うことができる。

【0079】

化合物(19)の製造方法(2法)



本方法は、不活性溶剤中、化合物(12)にN-アルキル化剤を反応して化合物(38)を得(2-1工程)、ついで、化合物(38)にN-アルキル化剤またはN-カルボニル化剤を反応して化合物(39)を得(2-2工程)、さらに、添加物の存在下または非存在下、化合物(39)に酸化剤を反応して化合物(19)を製造する方法である(2-3工程)。

上記スキームにおいて、 $W^1$ 、 $E^1$ 、 $E^2$ および $E^3$ ならびに $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。また、 $E^7$ は所望の式 $E^2(CO)E^1$ -基を得るのに適した基である。

なお、2-1工程および2-2工程は、前述のA法に準じて行うことができる。

## (2-3 工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類を挙げることができ、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

使用される酸化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、二クロム酸ピリジニウム（PDC）のようなクロム酸類、Dess-Martin 試薬（Dess D. B., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, (1991), 113, 7277）、補助酸化剤としてN-メチルモルホリン-N-オキシド（NMO）の存在下で触媒量用いる過ルテニウム酸（VII）テトラプロピルアンモニウム（TPAP; Ley S. V. et al., *Synthesis*, (1994), 639）、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル（Swern酸化剤; D. Swern et al., *Synthesis*, (1981), 165）のようなジメチルスルホキシド酸化剤類を挙げることができ、好適には、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル（Swern酸化剤）である。

使用される添加物としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、セライト、モレキュラーシーブを挙げることができ、好適には、モレキュラーシーブである。

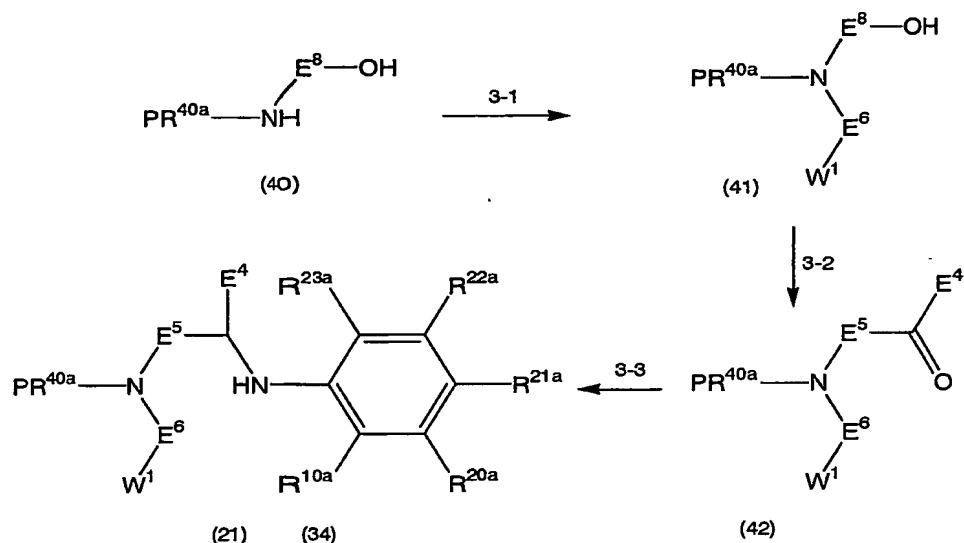
反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-80乃至60℃であり、好適には、-80乃至40℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間であり、好適には、1乃至12時間である。

上記化合物（38）、化合物（39）または化合物（19）は、上記により得られる反応混合物から前述した方法により単離または精製することができる。

## 【0080】

化合物(21)および化合物(34)の製造方法(3法)



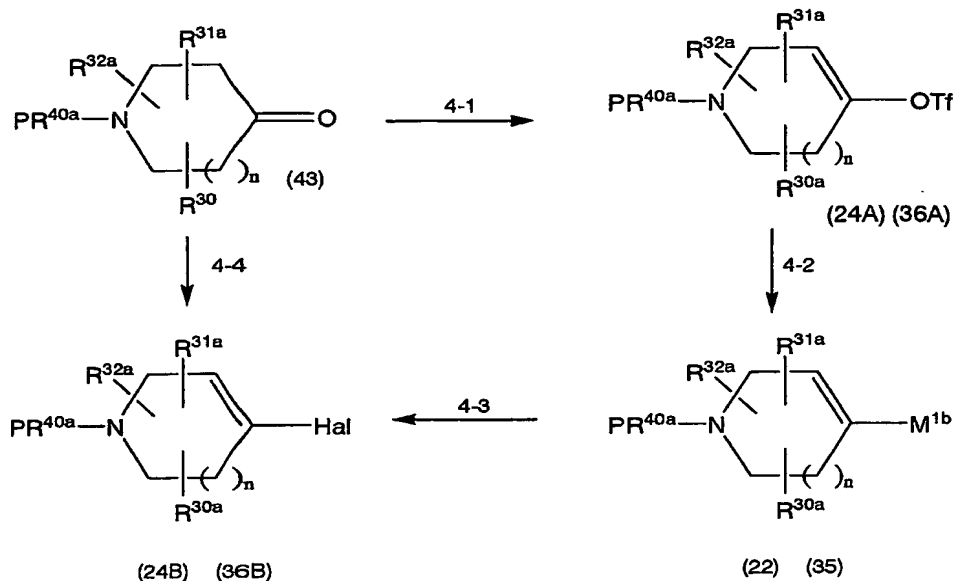
本方法は、不活性溶剤中、化合物(40)にN-アルキル化剤またはN-カルボニル化剤を反応し化合物(41)を得(3-1工程)、ついで、化合物(41)を酸化し化合物(42)を得(3-2工程)、さらに、化合物(42)と前述の化合物(12)とを反応して化合物(21)または化合物(34)を製造する方法(3-3工程)である。

上記スキームにおいて、 $\text{W}^1$ 、 $\text{E}^4$ 、 $\text{E}^5$ および $\text{E}^6$ ならびに $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{20a}$ 、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{22a}$ および $\text{R}^{23a}$ は前述のものと同意義である。また、 $\text{E}^8$ は所望の式 $\text{E}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{E}^5$ 基を得るのに適した基である。さらに、 $\text{PR}^{40a}$ は前述の $\text{R}^{40a}$ と同意義であるか、または、アミノ基の保護基(好適には、*t*-ブトキシカルボニル基またはベンジル基である)である。

なお、本方法の3-1工程は、前述のA法に準じて行うことができ、また、3-2工程は、前述の2法(2-3工程)に準じて行うことができ、さらに、3-3工程は、前述のC法に準じて行うことができる。

## 【0081】

化合物(24A)、化合物(36A)、化合物(22)、化合物(35)、化合物(24B)および化合物(36B)の製造方法(4法)



- 5 本方法は、不活性溶剤中、不活性気体の雰囲気下、化合物(43)にトリフル  
 オロメタンスルホニル基を導入して、化合物(24A)または化合物(36A)  
 を得(4-1工程)、ついで、パラジウム(0価)触媒の存在下、化合物(24A  
 )または化合物(36A)をホウ素金属試薬またはスズ金属試薬と反応して、前  
 述の化合物(22)または化合物(35)を得(4-2工程)、さらに、塩基の存  
 在化または非存在化、化合物(22)または化合物(35)にハロゲン化試薬を  
 10 反応して、化合物(24B)または化合物(36B)を製造する方法(4-3工  
 程)である。また、化合物(43)に直接、ハロゲン化剤を反応して、化合物(  
 24B)または化合物(36B)を製造する方法である(4-4工程)。

- 上記スキームにおいて、 $n$ および $R^{30a}$ 、 $R^{31a}$ 、 $R^{32a}$ および $PR^{40a}$   
 15  $Oa$ は前述のものと同意義である。

また、H a 1は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

M 1 bは、式B (O E<sup>10c</sup>)<sub>2</sub>基または式S n (E<sup>10b</sup>)<sub>3</sub>基(式中、E<sup>10c</sup>はC 1-6アルキル基または2つが一緒になって、メチル基で置換されていてよいC 2-3アルキレン基を示し、E<sup>10b</sup>はC 1-6アルキル基を示す)である。

5 T fはトリフルオロメタンスルホニル基である。

(4-1工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類を挙げることができ、好適  
10 には、テトラヒドロフランである。

本方法では、乾燥した不活性気体の雰囲気下で実施するのが好ましい。その不活性気体としては、アルゴンまたは窒素が好適である。

使用される塩基としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、リチウム  
15 ビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドのようなアルカリ金属アミド類を挙げることができ、好適には、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドである。

トリフルオロメタンスルホニル化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、  
20 好適には、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)である。

エノール化の反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-100乃至20℃であり、好適には、-80乃至-30℃である。

脱離基に変換する際の反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、  
25 通常、-100乃至50℃であり、好適には、-80乃至30℃である。

エノール化の反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、



通常、0.1乃至5時間であり、好適には、0.1乃至3時間である。

脱離基に変換する際の反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至24時間であり、好適には、0.5乃至12時間である。

5       上記の方法の他、David Crich et. al., Synthesis, (2001), 2, 323 などに記載される方法のように、ジクロロメタンなどの不活性溶剤中、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンのような有機塩基存在下、ケトン化合物(43)にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を反応させることによっても化合物(44)を製造することができる。

10       (4-2工程)

          (ボロン酸エステル誘導体としての化合物(22)、化合物(35)の製造法)

          使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのよ  
15       うなアミド類；又はジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、ジメチルスルホキシド、ジオキサンである。

20       使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)トリフェニルホスフィン]パラジウム(II)クロライド、のような2価のパラジウム類、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのような0価のパラジウム類を挙げることができ、好適には、[1, 1'-  
25       ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)である。

使用される塩基としては、ポタシウムフェノキシド、トリエチルアミン、リン酸カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム類を挙げることができ、好適には酢酸カリウムである。

使用される触媒としては、トリフェニルアルシンが挙げられる。

5 反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、50乃至80℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至6時間であり、好適には、2乃至3時間である。

(スズ誘導体としての化合物(22)、化合物(35)の製造法)

10 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類。ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルの  
15 ようなエーテル類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される金属触媒としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)のような0価のパラジウム類を挙げることができる。  
20

使用されるスズ試薬としては、ヘキサメチル二すず(IV)、ヘキサブチル二すず(IV)、ヘキサフェニル二すず(IV)を挙げることができ、好適にはヘキサメチル二すず(IV)である。

25 反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-70乃至80℃であり、好適には、50乃至80℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至8時間であり、好適には、2乃至4時間である。

なお、上記方法を補完する文献としては、Kurt Ritter らの Synthesis 1993; 735-762 を挙げるができる。

5 (4-3 工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、を挙げることができ、好適には、ジクロロメタン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランである。

使用されるハロゲン化試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨウドコハク酸イミド、塩化銅を挙げることができ、好適には、塩素、臭素、ヨウ素、である。

塩基を使用する場合としては水酸化ナトリウム、ピリジン、ナトリウムメトキシドを挙げるができる。

20 反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-78乃至25℃であり、好適には、0乃至25℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には、1乃至6時間である。

(4-4 工程)

25 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はしないが、具体的には、クロロホルム、ジ

クロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素である。

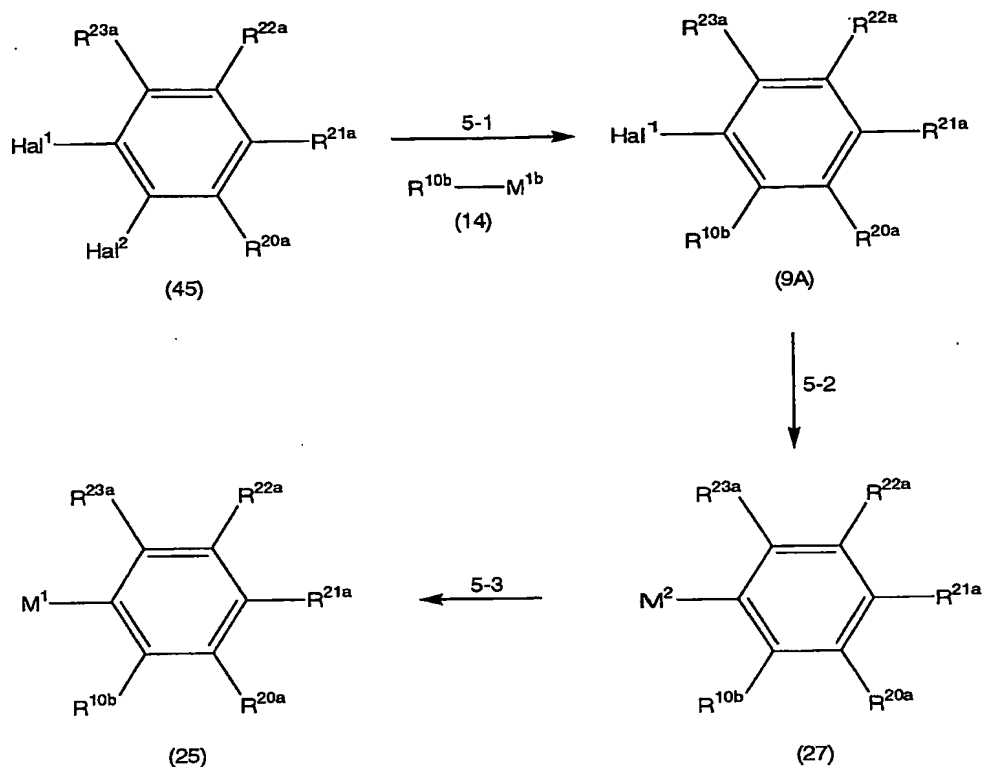
5 使用されるハロゲン化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩素、シュウ酸クロリド、塩化チオニル、オキシ塩化りん、三塩化りん、五塩化りん、臭素、シュウ酸ブロミド、臭化チオニル、三臭化りん、2, 2, 2-トリ  
10 プロモ-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホール、ヨウ素、三ヨウ化りん、のようなハロゲン化剤を挙げることができ、好適には三塩化りん、三臭化りん、2, 2, 2-トリプロモ-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホール、三ヨウ化りんである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常0乃至70℃である。

15 反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応時間により異なるが、通常1乃至24時間である。

## 【 0 0 8 2 】

化合物（ 2 5 ）、化合物（ 2 7 ）および化合物（ 9 A ）の製造方法（ 5 法）



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（ 0 ）触媒の存在下、化合物（ 4 5 ）と  
 5 前述の化合物（ 1 4 ）とを反応して化合物（ 9 A ）を得（ 5 - 1 工程）、ついで、  
 化合物（ 9 A ）にリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤を反応し化合物（ 2  
 7 ）を得（ 5 - 2 工程）、さらに、化合物（ 2 7 ）にホウ素金属試薬またはスズ金  
 属試薬を反応して、化合物（ 2 5 ）を製造する方法（ 5 - 3 工程）である。

上記スキームにおいて、 $M^1$ 、 $M^{1b}$ および $M^2$ ならびに $R^{10b}$ 、 $R^{20a}$   
 10 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。

$Hal^1$ は塩素原子または臭素原子であり、 $Hal^2$ は $Hal^1$ が臭素原子の  
 ときはヨウ素原子であり、 $Hal^1$ が塩素原子のときは臭素原子またはヨウ素原  
 子である。

なお、本方法の 5-1 工程については、前述の K 法に準じて行うことができる。

(5-2 工程)

本工程は、M2 により方法が異なる。

5 (グリニャール試薬化工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (9A) に金属マグネシウムを直接反応させるか (直接法)、または、化合物 (9A) と他のグリニャール試薬との間でマグネシウム-ハロゲン交換反応をさせる (間接法) かにより、化合物 (27) (すなわち、グリニャール試薬) を製造する方法である。

10 (1) 直接法

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類 (特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン) である。

15 反応法は、常法に従うが、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、活性化剤として触媒量のヨウ素またはジブromoエタン共存下または非共存下、金属マグネシウムを上記溶剤に懸濁し、化合物 (9A) を徐々に反応系に加える。  
20 反応終了後、上澄中に化合物 (27) が生成し、単離することなく、通常、次の工程に使用する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-20 乃至 150℃であり、好適には、0 乃至 100℃である。

25 反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1 乃至 10 時間である。

(2) 間接法

使用される溶剤、反応温度および反応時間は直接法と同様である。

反応法は、常法に従うが、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、ハロゲン化合物（9A）にイソプロピルマグネシウムブロミドなどを反応して、化合物（27）（すなわち、有機マグネシウム化合物）を製造することができる。

5 得られる化合物（27）は、通常、単離することなく、次の工程に使用する。

（リチウム化工程）

本工程は、不活性溶剤中、窒素またはアルゴンのような不活性気体雰囲気下、ハロゲン化合物（9A）と他のアルキルリチウム試薬との間でリチウム—ハロゲン交換反応をさせ、アリールリチウム試薬（27）を製造する方法である。

10 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン）である。

15 使用されるアルキルリチウム試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、*n*—ブチルリチウム、*sec*—ブチルリチウム、*t*—ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類を挙げることができ、好適には、*n*—ブチルリチウムである。

20 反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、−100乃至0℃であり。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、10分乃至2時間である。

25 得られる化合物（27）は、通常、単離することなく、次の工程に使用する。  
（5—3工程）

本工程は、M1により方法が異なる。

(ボロン酸試薬化工程)

本法は5-2工程で製造したリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤(27)を、以下に示すボロン酸エステル試薬と反応しボロン酸試薬化合物(25)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類(特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン)である。

使用されるボロン酸エステル試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、トリイソプロピルルホウ酸エステル、トリメチルルホウ酸エステルのようなトリアルキルルホウ酸エステル類を挙げることができ、好適には、トリイソプロピルルホウ酸エステルである。

ここで得るトリアルキルルホウ酸エステル類は、水または塩化アンモニウム水溶液にて容易に加水分解でき、ボロン酸試薬化合物(25)を製造することができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-80乃至50℃であり、好適には、-80乃至30℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至10時間であり、好適には、2乃至6時間である。

(スズ試薬化工程)

本法は5-2工程で製造したリチウム化剤またはグリニャール試薬化剤(27)を、以下に示すハロ化トリアルキルスズ試薬と反応しスズ試薬化合物(25)



を製造する工程である。

5      使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなリン酸アミド類を挙げることができ、好適には、エーテル類（特にジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン）である。

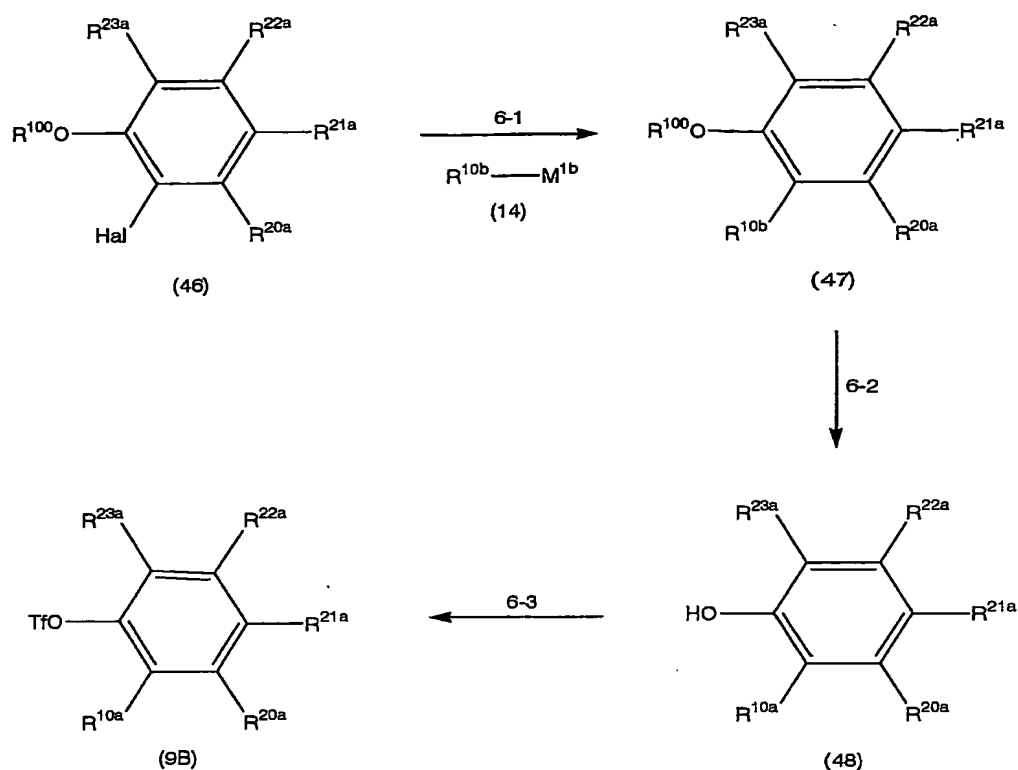
10      使用されるハロ化トリアルキルスズ試薬としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、塩化トリブチルスズ、塩化トリメチルスズのようなハロ化トリアルキルスズ類を挙げることができ、好適には、塩化トリブチルスズである。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-80$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $-80$ 乃至 $30^{\circ}\text{C}$ である。

15      反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、1乃至10時間であり、好適には、1乃至6時間である。

## 【 0 0 8 3 】

## 化合物（ 9 B ） の製造方法（ 6 法）



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（ 0 ）触媒の存在下、化合物（ 4 6 ）と  
 5 前述の化合物（ 1 4 ）とを反応して化合物（ 4 7 ）を得（ 6 - 1 工程）、ついで、  
 化合物（ 4 7 ）に脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤を反応して化合物（ 4  
 8 ）を得（ 6 - 2 工程）、さらに化合物（ 4 8 ）のフェノール性水酸基にトリフル  
 オロメタンスルホニル基を導入して化合物（ 9 B ）を製造する方法（ 6 - 3 工程  
 ）である。

10 上記スキームにおいて、 T f 、 M 1 b および H a l ならびに R 1 0 a 、 R 1 0  
 b 、 R 2 0 a 、 R 2 1 a 、 R 2 2 a および R 2 3 a は前述のものと同意義である  
 。また、 R 1 0 0 は C 1 - 6 アルキル基または置換されていてもよいアラルキル  
 基を示し、好適にはメチル基またはベンジル基である。

なお、本方法の6-1工程については、前述のK法に準じて行うことができる。

(6-2工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、二硫化炭素、酢酸、臭化水素／酢酸溶液のような有機酸類、キノリン、ピリジンのような有機塩基類、水を挙げることができる。また、これらは使用する脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤に適宜、適当なものを選択する。

使用される脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、三臭化ほう素、三塩化ほう素、三ヨウ化ほう素、塩化アルミニウムのようなルイス酸類、臭化水素酸、塩酸、臭化水素酢酸溶液のようなブレンステッド酸類、ヨウ化リチウムのような金属塩類、ヨウ化トリメチルシランのようなハロ化シラン類を挙げることができる。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、-80乃至250℃である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、0.1乃至100時間である。

また、R100が置換されていてもよいアラルキル基の場合の、脱アラルキル基工程はA法中に前述した水素添加法によっても行うことができる。

出発原料に適した条件を選択することにより、選択的脱保護も可能である。

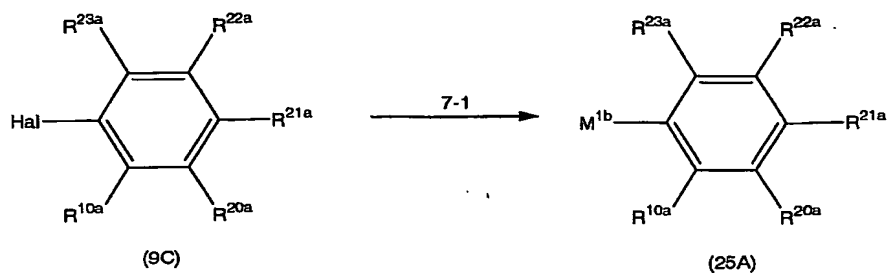
なお、上記方法を補完する文献としては、M. Vivekananda Bhatt, Surendra U.

Kulkarni らの「Cleavage of Ethers」Synthesis. (1983), 249  
および T. W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley &  
Sons: J. F. W. McOmis, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Press  
などを挙げるができる。

- 5 さらに、6-3 工程については、前述の A 法または B 法に準じて行うことができる。

## 【 0 0 8 4 】

## 化合物（ 2 5 A ）の製造方法（ 7 法）



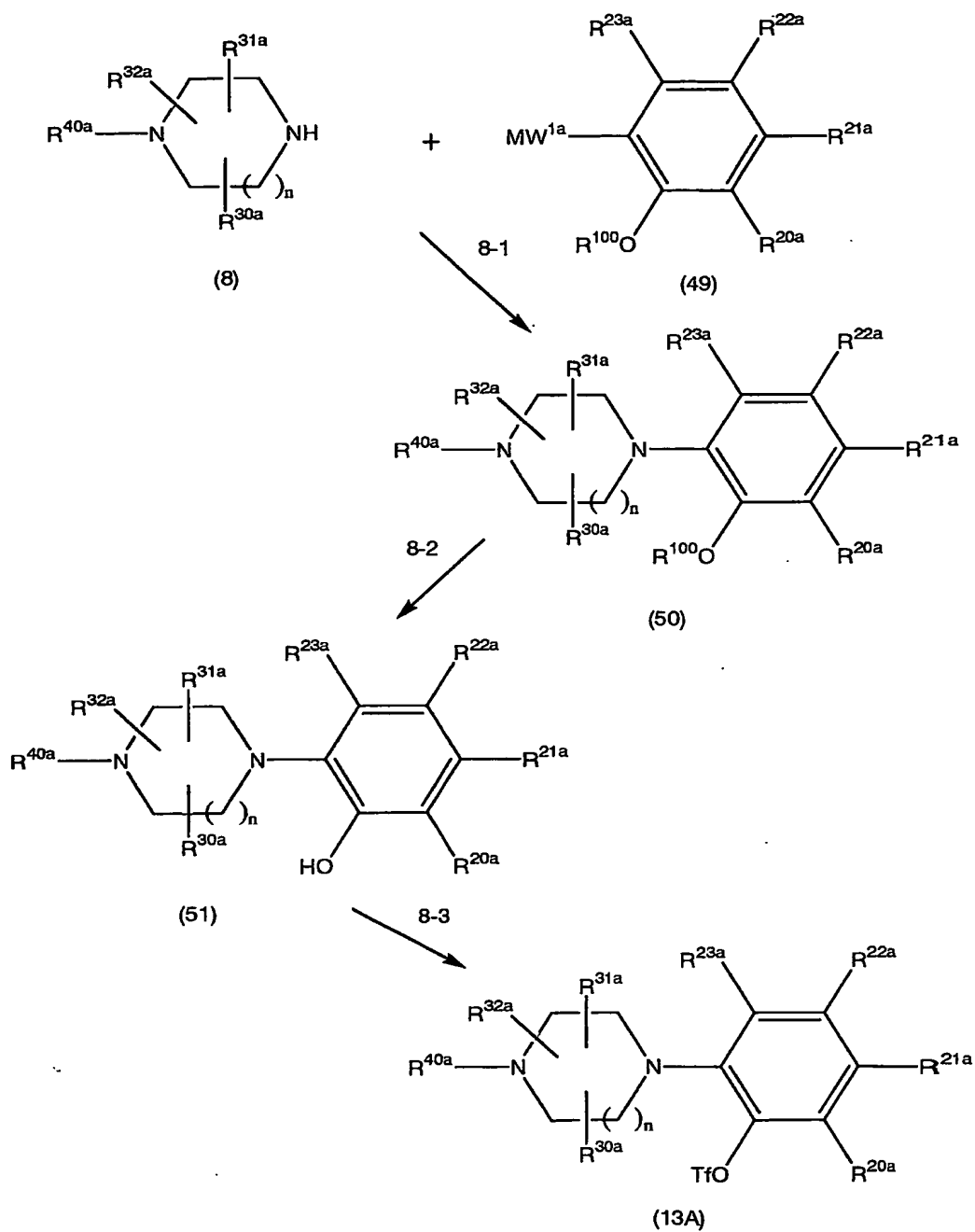
5 本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（0）触媒の存在下、化合物（ 9 C ）にホウ素金属試薬またはスズ金属試薬を反応して、化合物（ 2 5 A ）を製造する方法である。

上記スキームにおいて、M 1 b および H a l ならびに R 1 0 a 、 R 2 0 a 、 R 2 1 a 、 R 2 2 a および R 2 3 a は前述のものと同意義である。

本方法は、 4 法の（ 4 － 2 工程 ）に準じて行うことができる。

【0085】

化合物(13A)の製造方法(8法)



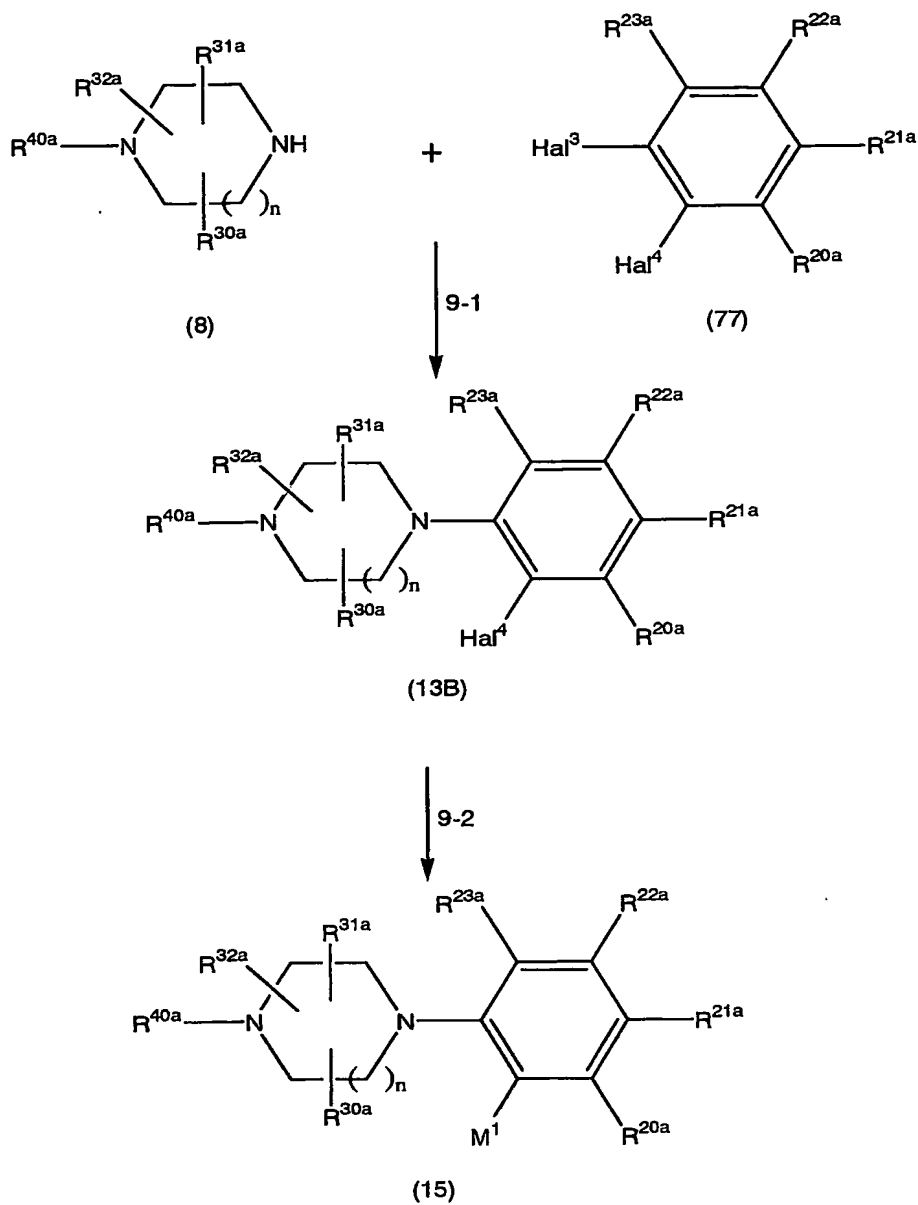
本方法は、不活性溶剤中、パラジウム（０）触媒または銅触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気下または非雰囲気下、化合物（４９）と前述の化合物（８）とを反応（Amin  
a t i o nまたはAmid a t i o n）して、化合物（５０）を得て（８－１工  
5 程）、ついで、化合物（５０）に脱アルキル化剤または脱アラルキル化剤を反応し  
て化合物（５１）を得（８－２工程）、さらに、化合物（５１）のフェノール性水  
酸基にトリフルオロメタンスルフォニル基を導入して化合物（１３Ａ）を製造す  
る方法（８－３工程）である。

上記スキームにおいて、T f、n、R 2 0 a、R 2 1 a、R 2 2 a、R 2 3 a  
10 、R 3 0 a、R 3 1 a、R 3 2 a、R 4 0 aおよびR 1 0 0は前述のものと同意  
義である。また、MW 1 aは、前述のM 1 aまたはW 1 aと同意義である。

なお、本方法の８－１工程は、前述のF法またはG法に準じて行うことができ  
、また、８－２工程は前述の６－２工程に準じて行うことができ、８－３工程は  
前述のA法またはB法に準じて行うことができる。

【 0 0 8 6 】

化合物 ( 1 5 ) および化合物 ( 1 3 B ) の製造方法 ( 9 法 )



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム ( 0 ) 触媒または銅触媒の存在下、塩基  
 5 の存在下または非存在下、添加物の存在下または非存在下、不活性気体の雰囲気



下または非雰囲気下、化合物(77)と前述の化合物(8)とを反応して化合物(13B)を得(9-1工程)、ついで、化合物(13B)に金属試薬を反応して化合物(15)を製造する方法(9-2工程)である。

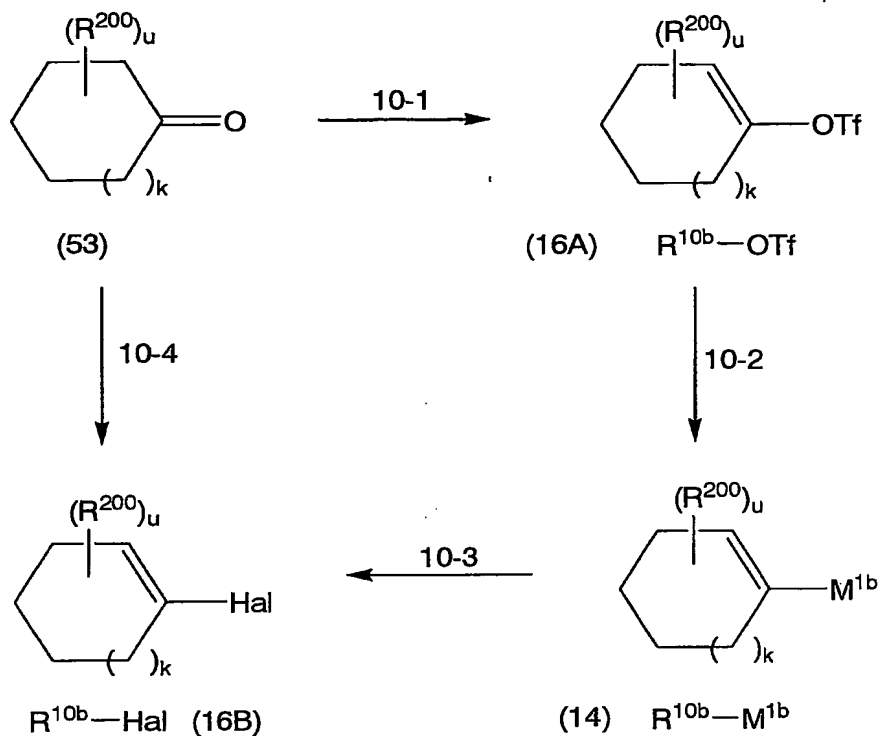
5 上記スキームにおいて、nおよびM1ならびにR20a、R21a、R22a、R23a、R30a、R31a、R32aおよびR40aは前述のものと同意義である。

Ha14は塩素原子または臭素原子であり、Ha13はHa14が臭素原子のときはヨウ素原子であり、Ha14が塩素原子のときは臭素原子またはヨウ素原子である。

10 なお、本方法の9-1工程は、前述のF法に準じて行うことができ、また、9-2工程は前述の5-2工程および5-3工程または7法に準じて行うことができる。

## 【 0 0 8 7 】

化合物（１６Ａ）、化合物（１４）および化合物（１６Ｂ）の製造方法（１０法）



本方法は、不活性溶剤中、不活性気体雰囲気下または非雰囲気下、化合物（５  
 3）に脱離基を導入して化合物（１６Ａ）を得（１０－１工程）、ついで、パラジ  
 ウム（０価）触媒の存在下、化合物（１６Ａ）にホウ素金属試薬またはスズ金属  
 試薬を反応して化合物（１４）を得（１０－２工程）、さらに、化合物（１４）に  
 ハロゲン化試薬を反応して化合物（１６Ｂ）を製造する方法（１０－３工程）で  
 ある。

また、化合物（５３）に直接、ハロゲン化剤を反応して化合物（１６Ｂ）を製  
 造する方法である（１０－４工程）。

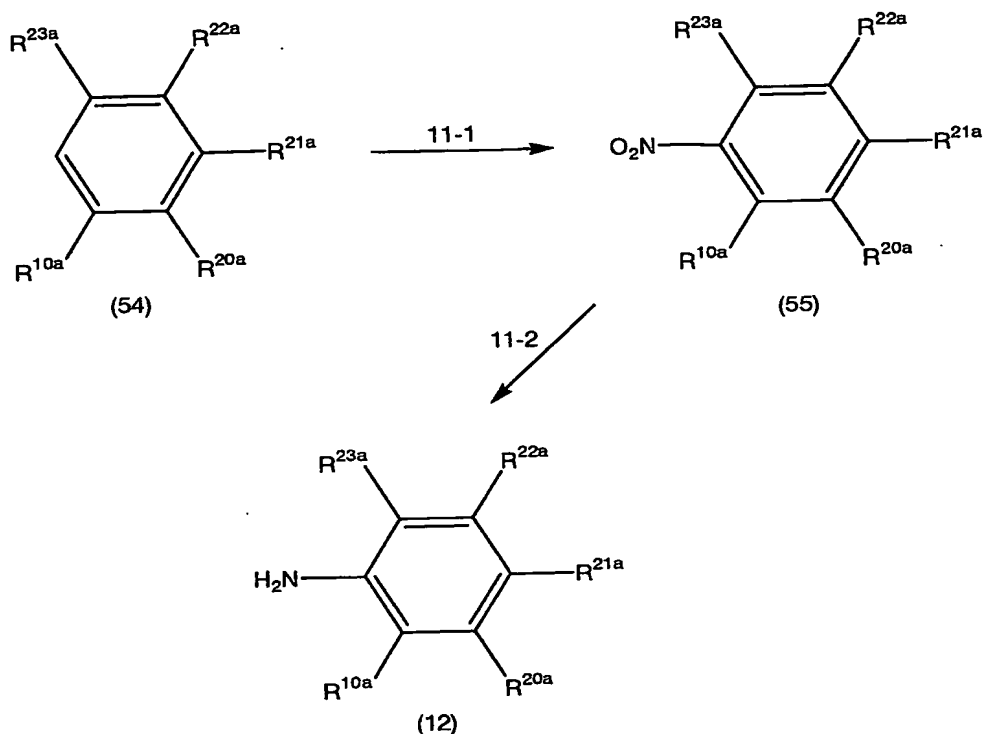
上記スキームにおいて、 $Tf$ 、 $R^{10b}$ 、 $M^{1b}$ および $Hal$ は前述のものと  
 同意義である。また、 $R^{200}$ は、前述の置換基群 $A1$ に含まれる置換基と同意

義を示すか、または、それら置換基上の置換基が保護された基である。uは0、1、2、3、4または5の整数である。kは0、1、2、3、4または5の整数である。

5      なお、本方法の10-1工程は、前述の4-1法に準じて行うことができ、また、10-2工程は、前述の4-2法に準じて行うことができ、さらに、10-3工程は、前述の4-3法に準じて行うことができる。10-4工程に関しては、前述の4-4工程に準じて行うことができる。

【0088】

化合物(12)の製造方法(11法)



5 本方法は、化合物(54)にニトロ化試薬を反応して化合物(55)を得(11-1工程)、ついで、酸の存在下、金属または金属塩を用いて、化合物(55)を還元して化合物(12)を製造する方法(11-2工程)である。

上記スキームにおいて、 $R^{10a}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。

(11-1工程)

10 使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害する物でなければ特に限定はないが、具体的には硫酸と硝酸の混合溶剤、酢酸と硝酸の混合溶剤を挙げることができ、溶剤である硝酸がニトロ化剤として反応する。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.5$ 乃至 $48$ 時間であり、好適には、 $1$ 乃至 $12$ 時間である。

5 (11-2工程)

使用される溶剤としては、出発化合物をある程度溶解し、かつ、本工程の反応を阻害するものでなければ特に限定はないが、具体的には、水、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類、酢酸のよう  
10 な有機酸類またはそれらの混合溶剤を挙げることができ、好適には、エタノール-水混合溶剤、エタノール-ジメチルホルムアミド-水混合溶剤または酢酸である。

使用される金属または金属塩としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、鉄粉、スズ粉、亜鉛粉のような金属類、塩化スズ(II)のような金属塩類を  
15 挙げることができ、好適には、金属類(特に、鉄粉)である。

使用される酸としては、目的の化合物を得ることができ、かつ、分離不可能な副生成物を生成しないものであれば特に限定はないが、具体的には、酢酸のような有機酸類、塩酸、塩化アンモニウムのような無機酸類を挙げることができ、好  
20 適には、塩化アンモニウム)である。

使用される金属または金属塩の当量としては、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、出発原料に対するモル比で $2$ 乃至 $15$ 倍であり、好適には、 $3$ 乃至 $6$ 倍である。

反応温度は、出発原料、溶剤、試薬により異なるが、通常、 $0$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。  
25

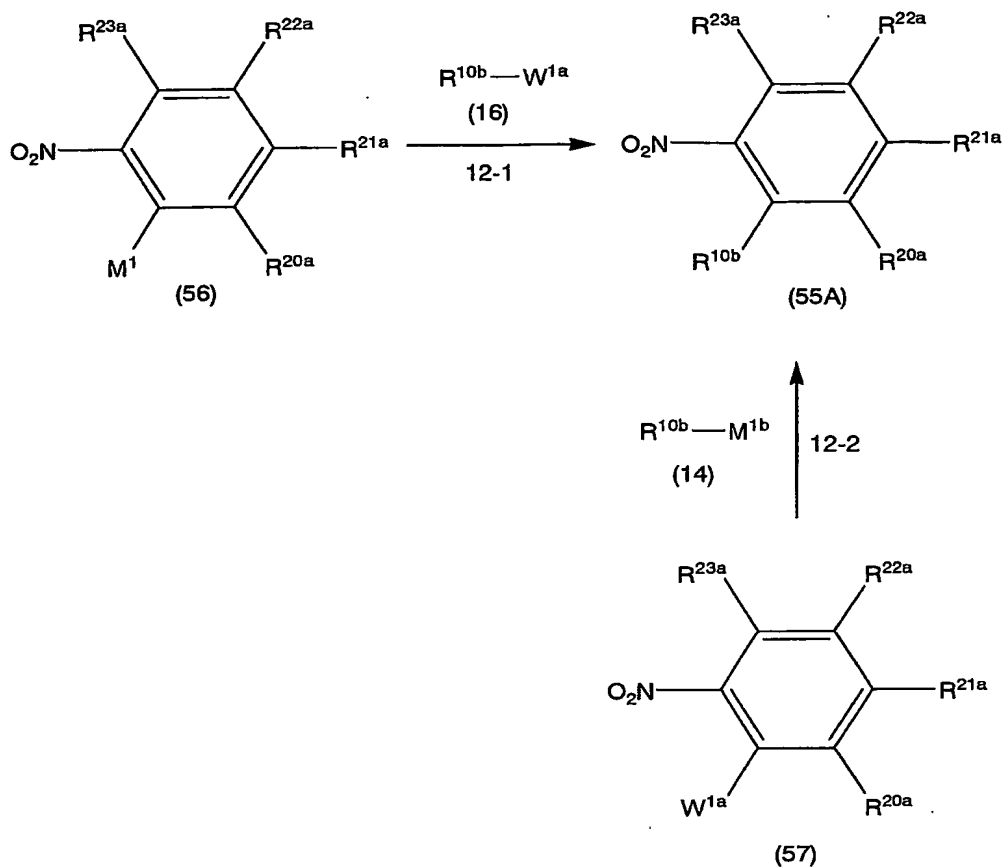
反応時間は、出発原料、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、 $0.5$

乃至 4 8 時間であり、好適には、1 乃至 1 2 時間である。

上記化合物 (5 5) または化合物 (1 2) は、上記により得られる反応混合物から前述した方法により単離または精製することができる。

## 【0089】

化合物(55A)の製造方法(12法)



本方法は、不活性溶剤中、パラジウム触媒(0)の存在下、不活性気体の雰囲気  
 5 気下または非雰囲気下、塩基の存在下または非存在下、添加物の存在下または非  
 存在下、化合物(56)と前述の化合物(16)とを反応して化合物(55A)  
 を製造する方法(12-1法)、または、化合物(57)と前述の化合物(14)  
 とを反応して化合物(55A)を製造する方法(12-2法)である。

上記スキームにおいて、 $W^{1a}$ および $M^1$ 、 $M^{1b}$ ならびに $R^{10b}$ 、 $R^{20a}$   
 10  $a$ 、 $R^{21a}$ 、 $R^{22a}$ および $R^{23a}$ は前述のものと同意義である。

なお、本方法の12-1法は、前述のK法に準じて行うことができ、12-2

法は、前述のK法に準じて行うことができる。

【0090】

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、前記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

10 【0091】

上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができ、

15 上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができ、

20 上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができ、

上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチ

25



ルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

上記着色剤としては、三ニ酸化鉄、黄色三ニ酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -  
-カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミ  
ニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることがで  
5 き、

上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂  
皮末等を挙げることができ、

上記乳化剤または界面活性剤としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラ  
ウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリ  
ン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げる  
10 ことができ、

上記溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、  
安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸  
ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を  
15 挙げることができ、

上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、ポリビニルアルコール、ポリ  
ビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキ  
シエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げる  
ことができ、

20 上記等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビト  
ール等を挙げることができ、

上記緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を  
挙げる事ができ、

上記防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール  
25 、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を  
挙げる事ができ、

上記抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等を挙げることができる。

上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。

上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる

5 。

#### 【0092】

また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げ

10 ることができる。

上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤

15 または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

#### 【0093】

20 本発明の化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢により異なるが、通常、経口剤の場合には、0.15乃至5000mg（好ましくは0.5乃至1500mg）、外用剤の場合には、0.5乃至1500mg（好ましくは1.5乃至500mg）、注射剤の場合には、0.3乃至5000mg（好ましくは1乃至500mg）を1日に1回投与または2乃至6回に分けて使用する。な

25 お、上記経口剤および注射剤については、実際に投与する値を、また、外用剤については、実際に生体に吸収される値を示している。

## 【0094】

本発明の化合物(1)および本発明の化合物(100)は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明の化合物は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

## [実施例]

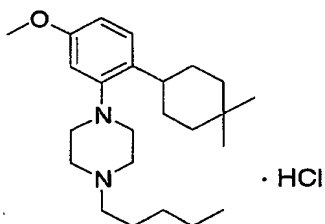
## 【0095】

なお、以下の実施例において記載されるシリカゲルは、特記がない場合にはメルク社製のシリカゲル60または富士シリシア化学社製のBW300を示し、NHシリカゲルと記載されている場合は、プロピルアミンコーティングが施された富士シリシア化学社製のChromatorex-NHシリカゲルを示す。

## 【0096】

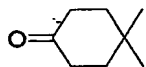
## (実施例1)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩



## 【0097】

4,4-ジメチルシクロヘキサノン

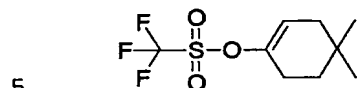


参考文献: Bruce H. Lipshutz, John Keith, Patrick Papa, and Randall Vivian, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4627.

## 【0098】

(1a)

トリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル  
エステル



ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、172 mL, 172 mmol)、無水テトラヒドロフラン(400 mL)の混合物を攪拌し、窒素雰囲気下にドライアイス-アセトン浴で-70℃以下に冷却した。その溶液に、4, 4-ジメチルシクロヘキサノン(18 g, 143 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を30分間で滴下した。同条件下で2時間10分攪拌した後、反応液にN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(54 g, 150 mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させながら16時間攪拌した。

15 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止させた。その混合液にヘキサンと水を加えて、有機層、および水層をそれぞれ分取した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。また水層はヘキサンで再抽出し、上記有機層と同様の処理を行った。2つの有機層を合わせた後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物26.8 gを淡黄色油状物として得た。

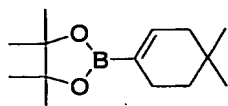
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.97 (s, 6H), 1.54 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.96-1.98 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H).

## 【0099】

25 (1b)

2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラ  
メチル-[1,3,2]ジオキサボロラン



実施例(1a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸4,4-ジメチル  
シクロヘキサ-1-エニルエステル(19g, 73.4mmol)、ビス(ピナコ  
ラート)ジボロン(21.5g, 84.6mmol)、1,1'-ビス(ジフェニ  
ルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンコンプレ  
ックス(3g, 3.68mmol)、および酢酸カリウム(21.7g, 221m  
mol)の混合物に、ジオキサン(200mL)を加えて、窒素雰囲気下に外温  
80℃で17時間撹拌した。

反応液を室温まで空冷後、セライトに通し不溶物を濾去した。得られた濾液を  
減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えて有機層を分取した。この有機層  
を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液  
を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸  
エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物12.5gを淡黄色油状物として得た

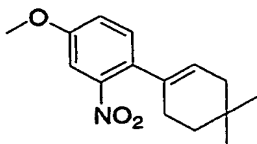
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 6H), 1.26 (s, 12H), 1.32 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H),  
2.10-2.15 (m, 2H), 6.49-6.51 (m, 1H).

【0100】

(1c)

1-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニト  
ロベンゼン



4-ブロモ-3-ニトロアニソール (3.3 g, 14.1 mmol)、実施例 (1 b) で製造された 2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン (4.0 g, 16.9 mmol)、りん酸三カリウム (4.5 g, 21.3 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (30 mL) の混合物を窒素雰囲気下に室温で攪拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.82 g, 0.71 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 80℃で 24 時間攪拌した。

反応液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 3.5 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

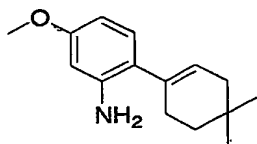
δ : 0.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.49 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.49-5.54 (m, 1H), 7.04 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J= 2.8Hz, 1H).

【0101】

(1 d)

2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミ

ン



実施例 (1 c) で製造された 1-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニ

ル) -4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (3.5 g, 13.4 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (2.9 g, 54 mmol) の水溶液 (5 mL)、鉄粉 (1.5 g, 26.8 mmol) を加え外温 90℃で1時間30分撹拌した。反応液をセライトに通し、濾液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 3.35 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

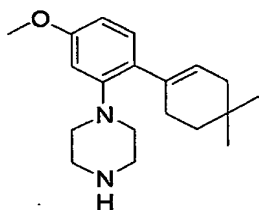
δ: 0.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.50 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.62-5.66 (m, 1H), 6.24 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.29 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.4Hz, 1H).

NH 2 の 2 H は特定できなかった。

【0102】

(1e)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]  
]ピペラジン



実施例 (1d) で製造された 2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン (3.35 g, 14.5 mmol)、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (3.1 g, 17.4 mmol) の 1,2-ジクロロベンゼン (10 mL) 溶液を 210℃で30分間撹拌した。反応途中、窒素ガスを数回吹き込むことにより、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減

圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物2. 1 gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  : 0.97 (s, 6H), 1.44 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.34–2.48 (m, 2H), 2.94–3.32 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 5.58–5.66 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J=8.4$ , 2.8Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

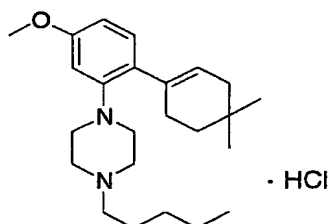
NHの1 Hは特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 301( $\text{MH}^+$ ).

【0103】

10 (1 f)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]  
-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩



15 実施例(1 e)で製造した1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン(90 mg, 0.29 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に吉草酸アルデヒド(31 mg, 0.36 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(95 mg, 0.59 mmol)、および酢酸(35 mg, 0.59 mmol)を順次加え3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-

20



メトキシフェニル]－４－ペンチルピペラジン 110 mg を淡黄色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

5 得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取して標題化合物 50 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

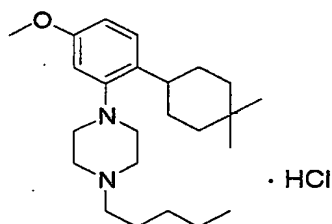
δ: 0.97 (s, 3H), 0.97 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.34-1.50 (m, 8H),  
1.72-1.85 (m, 4H), 2.94-3.40 (m, 6H), 3.45-3.88 (m, 4H), 3.76 (s, 3H),  
10 5.62-5.68 (m, 1H), 6.48-6.64 (m, 3H).

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

【0104】

(1 g)

15 1－[2－(4,4－ジメチルシクロヘキシル)－5－メトキシフェニル]－４－ペンチルピペラジン 塩酸塩



実施例(1f)で製造した1－[2－(4,4－ジメチルシクロヘキサ－1－エニル)－5－メトキシフェニル]－４－ペンチルピペラジン 塩酸塩 (44 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に10%パラジウムカーボン (100 mg, 含水)  
20 を加え、水素ガス雰囲気下、常圧室温で17時間攪拌した。反応液をセライトに通し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取して標題化合物 17 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

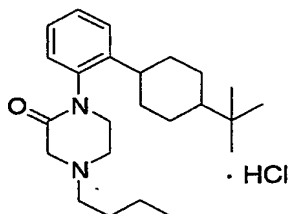
$\delta$  : 0.97 (s, 3H), 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (s, 3H), 1.36-1.86 (m, 14H),  
2.8-2.95 (m, 1H), 3.06-3.40 (m, 10H), 3.77 (s, 3H), 6.70 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H),  
6.74 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

5 MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $\text{MH}^+$ ).

【0105】

(実施例2)

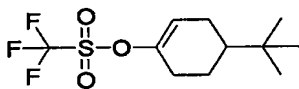
4-ブチル-1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジ  
ン-2-オン 塩酸塩



【0106】

(2a)

トリフルオロメタンスルホン酸4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステ  
ル



ジイソプロピルアミン (22 mL, 0.157 mol) の無水テトラヒドロフ  
ラン (500 mL) 溶液を、窒素雰囲気下にドライアイス-アセトン浴で-70  
°C以下に冷却した。攪拌したその溶液に、n-ブチルリチウム (1.56 Mヘキ  
20 サン溶液、100 mL, 0.156 mol) を徐々に15分で滴下した。次いで  
この反応液を-10°Cまで昇温させてから再び-70°C以下に冷却した。10分  
間攪拌後、その反応液に4-tert-ブチルシクロヘキサノン (20.05 g, 0.

13 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を徐々に15分で滴下した。30分間攪拌後、その反応液にN-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (51.09 g, 0.143 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を徐々に15分で滴下して30分間攪拌した。次にドライアイス浴を氷浴にかえて30分間攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、t-ブチル基部位のラセミ体として淡黄色油状物の標題化合物 33.1 g を得た。

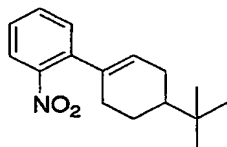
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 5.72-5.76 (m, 1H).

【0107】

(2b)

1-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-2-ニトロベンゼン



実施例 (2a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (7.16 g, 25 mmol)、2-ニトロフェニルボロン酸 (5 g, 30 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL)、トルエン (70 mL) 及びエタノール (35 mL) の混合物を窒素雰囲気下に室温で攪拌した。この混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.5 g, 1.3 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 90℃ で1時間30分攪拌した。

反応液に酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチル基部位のラセミ体として黄褐色油状物の標題化合物 4.89 g を得た。

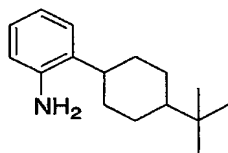
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.26 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.34 (ddd, J=8.0, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.49 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H).

【0108】

(2c)

2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニルアミン



実施例 (2b) で製造された 1-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-2-ニトロベンゼン (4.89 g, 18.86 mmol)、10%パラジウムカーボン (1.5 g, 含水) 及び酢酸エチル (25 mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、室温常圧で4時間攪拌した。

反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡褐色油状物の標題化合物 3.34 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

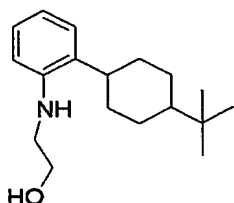
δ: 0.86 (s, 9H x 0.6), 0.89 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.50 (m, 4H), 1.60-2.14 (m,

5H), 2.36-2.46 (m, 1H x 0.4), 2.90-2.96 (m, 1H x 0.6), 3.63 (brs, 2H), 6.64-6.69 (m, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.10 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.4), 7.34 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.6).

【0109】

5 (2d)

2-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニルアミノ]エタノール



実施例 (2c) で製造された 2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル  
アミン (1.2 g, 5.19 mmol)、2-ブロモエタノール (0.76 mL,  
10 10.72 mmol)、トリエチルアミン (1.12 mL, 8.04 mmol) 及  
びトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、16時間20分加熱還流した

。反応液に酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽  
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減  
15 圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ  
ル/ヘキサン) で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマ  
ー混合物として淡赤色油状物の標題化合物 538 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

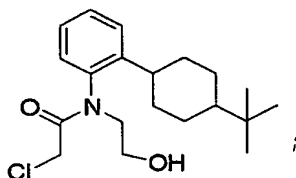
δ : 0.86 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.50 (m, 4H), 1.60-2.12 (m,  
20 5H), 2.36-2.45 (m, 1H x 0.4), 2.91-2.96 (m, 1H x 0.6), 3.33-3.38 (m, 2H),  
3.85-3.92 (m, 2H), 6.67 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6), 6.68 (dd, J= 8.0, 1.2Hz,  
1H x 0.4), 6.75 (td, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6), 6.76 (td, J= 8.0, 1.2Hz, 1H  
x 0.4), 7.08-7.15 (m, 1H+1H x 0.4), 7.37 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H x 0.6).

NHおよびOHの各1Hは特定できなかった。

【0110】

(2e)

N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(  
2-ヒドロキシエチル)アセトアミド



実施例(2d)で製造された2-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニルアミノ]エタノール(248mg, 0.9mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液を、窒素雰囲気下に氷水で冷却した。そこに、塩化クロロアセチル(0.08mL, 1mmol)を加え、40分間撹拌した。

反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として無色油状物の標題化合物258mgを得た。

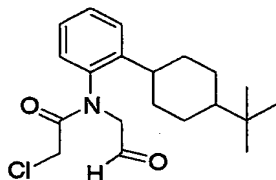
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.4), 0.92 (s, 9H x 0.6), 1.08-1.20 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 1.42-1.94 (m, 6H), 2.54 (tt, J= 12.0, 3.2Hz, 1H x 0.4), 2.74-2.85 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H x 0.6), 3.22 (dd, J= 4.8, 4.0Hz, 1H x 0.4), 3.25 (dd, J= 4.8, 4.0Hz, 1H x 0.6), 3.69-3.90 (m, 4H), 4.38-4.47 (m, 1H), 7.21 (d, J= 7.6Hz, 1H x 0.6), 7.21 (d, J= 7.6Hz, 1H x 0.4), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H + 1H x 0.4), 7.58 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.6).

## 【0111】

(2f)

N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル)アセトアミド



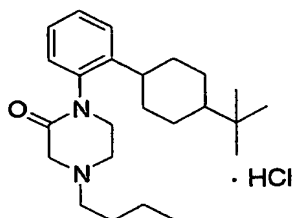
オキサリルクロリド (0.24 mL, 2.75 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下ドライアイス-アセトン浴で -65℃ 以下に冷却した。そこに、無水ジメチルスルホキシド (0.38 mL, 5.35 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液を徐々に 8 分間で滴下した。次いでこの  
 10 反応液を -20℃ まで昇温させてから再び -65℃ 以下に冷却した。その反応液に実施例 (2e) で製造された N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (256 mg, 0.727 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液を徐々に 11 分で滴下した。30 分間攪拌後、トリエチルアミン (0.96 mL, 6.89 mmol) を加え、反応液を徐々に室温まで昇温させた。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液を減圧下濃縮後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマ  
 20 混合物として、淡黄色油状物の標題化合物の粗生成物 303 mg を得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 【0112】

(2g)

4-ブチル-1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジ  
ン-2-オン 塩酸塩



実施例 (2 f) で製造された N-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェ  
5 ニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル)アセトアミドの粗生成物 (3  
01 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (7 mL) 溶液を窒素雰囲気下に氷水で冷  
却した。そこに、モレキュラーシーブ 4 Å (150 mg)、*n*-ブチルアミン (0  
. 091 mL, 0. 921 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウ  
ム (187 mg, 0. 882 mmol) を順次加え、徐々に室温まで昇温させな  
10 がら 20 時間攪拌した。

不溶物を濾去し、濾液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加  
えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及  
び食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液  
を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸  
15 エチル/ヘキサン) で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオ  
マー混合物として、淡黄色油状物の 4-ブチル-1-[2-(4-*t*-ブチルシ  
クロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2-オンを 163 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.88 (s, 9H x 0.4), 0.89 (s, 9H x 0.6), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.03-2.00  
20 (m, 13H), 2.40-2.51 (m, 2H + 1H x 0.4), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H  
+ 1H x 0.6), 3.16 (d, J= 16.4Hz, 1H x 0.6), 3.24 (d, J= 16.4Hz, 1H x 0.4),  
3.37-3.45 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 1H), 7.12 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.21-7.36  
(m, 2H + 1H x 0.4), 7.56 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H x 0.6).



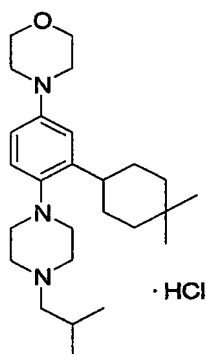
得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させた。これを超音波処理により粉碎して濾取後、それを減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡褐色固体の標題化合物 102 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $MH^+$ ).

【0113】

(実施例 3)

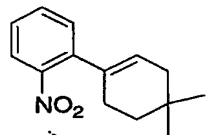
4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



【0114】

(3a)

1-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-2-ニトロベンゼン



2-ニトロフェニルボロン酸 (14.2 g, 85.19 mmol) のトルエン (250 mL) -エタノール (125 mL) 混合溶液に、実施例 (1a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニ

ルエステル (20 g, 77.44 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4.5 g, 3.87 mmol)、および 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (128 mL, 256 mmol) を加えた。この混合物を窒素雰囲気下、外温 100℃ で 1 時間 45 分撹拌した。

- 5 反応液を室温まで空冷した後、セライトに通して不溶物を濾去した。得られた濾液に酢酸エチルと水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 16.3 g を褐色油状物として
- 10 得た。

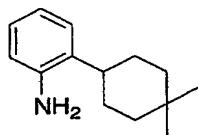
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.00 (s, 6H), 1.51 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.92-1.94 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 2H), 5.55-5.57 (m, 1H), 7.27 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.34 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.50 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

15 【0115】

(3b)

2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) フェニルアミン



- 実施例 (3a) で製造された 1 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 2 - ニトロベンゼン (16.3 g, 70.5 mmol)、10% パラジウムカーボン (1 g, 含水) および酢酸エチル (100 mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、常圧室温で、14 時間 30 分撹拌した。
- 20

反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣、10% パラジウムカーボン (3 g, 含水) およびエチルアルコール (200 mL) の混合物を、水

素ガス雰囲気下、常圧室温で、30時間30分撹拌した。

反応後、反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 1

1. 79 g を淡黄色固体として得た。

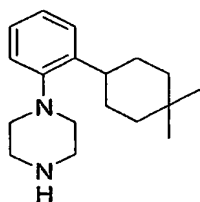
5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.36 (td,  $J=13.2, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 1.47-1.73 (m, 6H), 2.38 (tt,  $J=11.6, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (brs, 2H), 6.68 (dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

10 【0116】

(3c)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン



実施例 (3b) で製造された 2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル  
15 ルアミン (11.79 g, 57.98 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン (30 mL) 溶液に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (12.42 g, 69.58 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、外温 200℃ で 2 時間 30 分撹拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、塩化水素ガスを除去した。

反応液を室温まで空冷した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて、  
20 酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 12.15 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

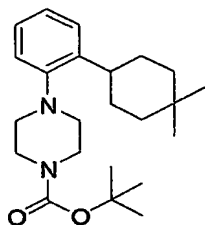
$\delta$ : 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.34 (td,  $J=12.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 1.48-1.68 (m, 6H), 2.82-2.84 (m, 4H), 2.95-3.03 (m, 5H), 7.05-7.27 (m, 4H).

NHの1Hは特定できなかった。

5       【0117】

(3d)

4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



10       実施例(3c)で製造された1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(11g, 40.4mmol)、トリエチルアミン(6.2mL, 44.4mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(247mg, 2.02mmol)、およびジクロロメタン(180mL)の混合物を、窒素雰囲気下にて外温0℃で撹拌した。そこに二炭酸ジ t-ブチル(9.7g, 44.4mmol)

15       とジクロロメタン(20mL)の混合物を加えた。

同条件下で2時間50分撹拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で

20       精製して標題化合物14.89gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

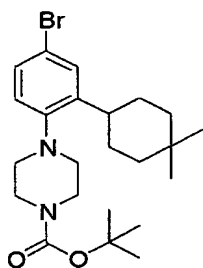
$\delta$ : 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.31 (td,  $J=12.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 1.49 (s, 9H),

1.49–1.69 (m, 6H), 2.81 (brs, 4H), 2.95–3.02 (m, 1H), 3.57 (brs, 4H), 7.06 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.10 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.16 (ddd, J= 7.6, 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.28 (dd, J= 7.6, 2.0Hz, 1H).

【0118】

5 (3e)

4-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(3d)で製造された4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(8g, 21.5mmol)、酢酸ナトリウム(17.6g, 215mmol)およびメタノール(300mL)の混合物を窒素雰囲気下に外温室温で撹拌した。そこに臭素(1.1mL, 21.5mmol)を20分間で滴下して、同条件下17時間撹拌した。そこにさらに、酢酸ナトリウム(8.8g, 107.5mmol)を加え、臭素(0.4mL, 7.8mmol)を滴下して、同条件下1時間撹拌した。

反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物7.97gを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

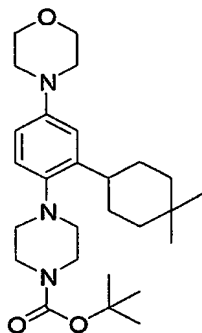
δ: 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.24–1.34 (m, 2H), 1.41–1.64 (m, 6H), 1.49

(s, 9H), 2.77 (brs, 4H), 2.89–2.97 (m, 1H), 3.55 (brs, 4H), 6.92 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.25 (dd, J= 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.35 (d, J= 2.4Hz, 1H).

【0119】

(3f)

5 4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(3e)で製造された4-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(1g, 2.22mmol)、モルホリン(290mg, 3.32mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(533mg, 5.55mmol)、酢酸パラジウム(II)(50mg, 0.222mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(193mg, 0.666mmol)およびキシレン(10mL)の混合物を窒素雰囲気下、外温100℃で1時間15分撹拌した。

15 反応液を室温まで空冷した後、セライトに通し不溶物を濾去して、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物864mgを黄色固体として得た。

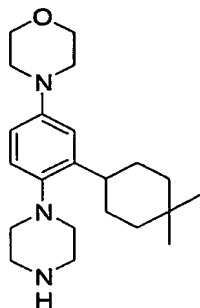
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.96 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.23–1.66 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 2.75 (s, 4H), 2.93–3.01 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.49 (brs, 4H), 3.86 (m, 4H), 6.70 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.83 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.01 (d, J= 8.8Hz, 1H).

【0120】

(3 g)

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペラジン-1-イルフ  
エニル] モルホリン



5

実施例 (3 f) で製造された 4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-  
4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
エステル (864 mg, 1.89 mmol) の酢酸エチル (15 mL) -ジクロ  
ロメタン (2 mL) 混合溶液を窒素雰囲気下に室温で攪拌した。そこに 4 N 塩  
10 化水素酢酸エチル溶液 (15 mL, 60 mmol) を滴下して、同条件下 12 時  
間攪拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした。これにク  
ロロホルムと水を加えて、クロロホルムで抽出した。分取した有機層を飽和食塩  
水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、この濾液を減  
15 圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸  
エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 621 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.31-1.64 (m, 8H), 2.77-2.93 (m, 4H),  
2.96-3.01 (m, 5H), 3.11-3.14 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 4H), 6.72 (dd, J= 8.8,  
2.8Hz, 1H), 6.84 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8Hz, 1H).

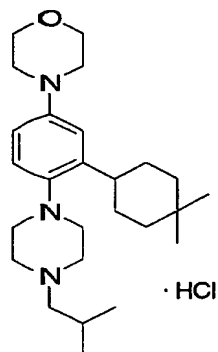
20

NH の 1 H は特定できなかった。

【0121】

(3h)

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



5

実施例(3g)で製造された4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン(100mg, 0.28mmol)、イソブチルアルデヒド(40mg, 0.559mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、窒素雰囲気下、室温でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(119mg, 0.559mmol)を加えた。

2時間50分撹拌後、この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン114mgを無色固体として得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.93 (d, J= 6.4Hz, 6H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.34 (td, J= 12.8, 4.8 Hz, 2H), 1.43-1.62 (m, 6H), 1.83 (dq, J= 7.2, 6.4Hz, 1H), 2.16 (d, J=

20



7.2Hz, 2H), 2.53 (brs, 4H), 2.82-2.85 (m, 4H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 4H), 6.71 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.83 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.09 (d, J= 8.8Hz, 1H).

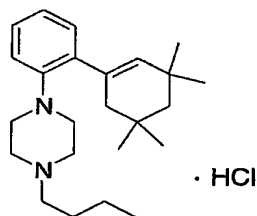
これを酢酸エチル-ジクロロメタン混合溶媒に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。生成した塩酸塩を濾取して標題化合物 127 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 414(MH<sup>+</sup>).

【0122】

(実施例 4)

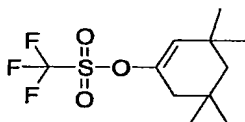
1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0123】

(4a)

トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル



3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサノン (12.8 g, 82.98 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を、窒素雰囲気下にドライアイス-アセトン浴で-70℃以下に冷却した。攪拌したその溶液に、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム (1Mテトラヒドロフラン溶液、100 mL,

100 mmol) を徐々に15分間で滴下した。同条件下で40分間撹拌した後、その反応液にN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(32.51 g, 91 mmol)の無水テトラヒドロフラン(150 mL)溶液を加え、徐々に室温まで昇温させながら13時間30分撹拌した。

- 5 反応液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物23.65 gを無色油状物として得た。

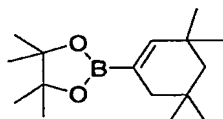
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ: 1.04 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 2.08 (s, 2H), 5.51 (s, 1H).

【0124】

(4b)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン



15

- 実施例(4a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル(45.94 g, 0.16 mol)のジオキサン(500 mL)溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン(44.9 g, 0.177 mol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタンコンプレックス(4 g, 4.9 mmol)及び酢酸カリウム(47.3 g, 0.482 mol)を加えて外温80℃で16時間30分撹拌した。

20

反応液に酢酸エチル、水及び飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下

濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物 39. 27 g を淡黄色固体として得た。

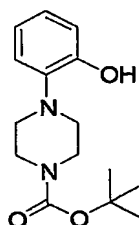
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.27 (s, 12H), 1.31 (s, 2H), 1.84 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 6.26 (t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H).

【0125】

(4c)

4- (2-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



2- (1-ピペラジノ) フェノール (3.56 g, 20 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 懸濁液を室温で攪拌した。そこに二炭酸ジ t-ブチル (4.8 g, 22 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液を加えた。

1時間攪拌後、不溶物を濾去し濾液を濃縮した。残渣にヘキサンを加えて超音波処理を行った。得られた固体を濾取し減圧乾燥後、標題化合物の粗生成物 5.35 g を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

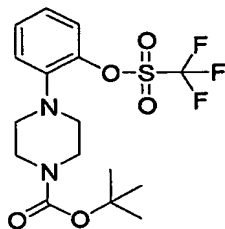
$\delta$ : 1.49 (s, 9H), 2.82 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.59 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 6.87 (td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.14 (m, 2H).

OHの1Hは特定できなかった。

【0126】

(4d)

4-(2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(4c)で製造された4-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(4.61g, 16.56mmol)、トリエチルアミン(11.5mL, 82.5mmol)及びジクロロメタン(100mL)の混合物を窒素雰囲気下に氷浴を用いて冷却した。その混合物を攪拌しながら、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(4mL, 23.78mmol)を徐々に40分間かけて滴下した。

同条件下で17分間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物5.54gを淡黄色固体として得た。

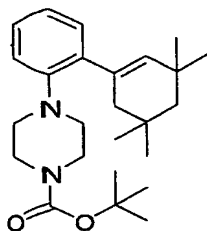
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.48 (s, 9H), 2.95 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.62 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (ddd,  $J=7.2, 7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

【0127】

(4e)

4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサー-1-エニル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例（４ｄ）で製造された４－（２－トリフルオロメタンスルホニルオキシ  
フェニル）ピペラジーン－１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（６．１６ｇ，１  
５ｍｍｏｌ）、実施例（４ｂ）で製造された４，４，５，５－テトラメチル－２－  
（３，３，５，５－テトラメチルシクロヘキサ－１－エニル）－[１，３，２]ジ  
オキサボロラン（４．６ｇ，１７．４１ｍｍｏｌ）、りん酸三カリウム（３．２ｇ  
，１５ｍｍｏｌ）、１，２－ジメトキシエタン（６０ｍＬ）及び水（３ｍＬ）の混  
合物を窒素雰囲気下、室温で撹拌した。その混合物にテトラキス（トリフェニル  
ホスフィン）パラジウム（０）（１．７４ｇ，１．５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで  
この混合物を外温８５℃で２時間２０分撹拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加えた後、これをセライトに通して濾過した。濾液  
を油水分離して得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去  
し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して標題化合物５．７８ｇを淡黄色油状物と  
して得た。

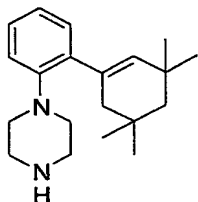
$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， $\text{CDCl}_3$ ）

$\delta$ ：１．０２（s，６H），１．０７（s，６H），１．４０（s，２H），１．４８（s，９H），２．１６（d， $J$ =１．６Hz，  
２H），２．９１（t， $J$ =５．２Hz，４H），３．５１（t， $J$ =５．２Hz，４H），５．５０（t， $J$ =１．６Hz，１H），  
６．９７（dd， $J$ =８．０，１．２Hz，１H），７．０１（ddd， $J$ =８．０，８．０，１．２Hz，１H），７．０９（dd，  
 $J$ =８．０，１．６Hz，１H），７．２０（ddd， $J$ =８．０，８．０，１．６Hz，１H）。

【０１２８】

（４ｆ）

1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン



実施例 (4 e) で製造された 4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.78 g, 4.47 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 mL, 64.9 mmol) 及びジクロロメタン (15 mL) の混合物を、室温で 8 時間 20 分攪拌した。

反応液を氷水で冷却しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物 1.62 g を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

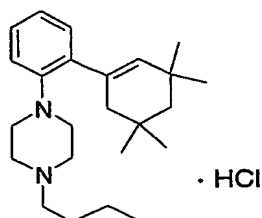
δ: 1.03 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 2.12 (d, J= 1.6Hz, 2H), 3.14 (t, J= 6.0 Hz, 4H), 3.19 (t, J= 6.0Hz, 4H), 5.49 (t, J= 1.6Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.22 (ddd, J= 8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

【0129】

(4 g)

1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (4 f) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (150 mg, 0.503 mmol)、ブチルアルデヒド (0.09 mL, 1.011 mmol) 及びテトラヒドロフラン (7 mL) の混合物に、室温でトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (270 mg, 1.274 mmol) と酢酸 (0.03 mL, 0.524 mmol) を順次加えた。

30 分間攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 120 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.34 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (s, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 2.17 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.55 (brs, 4H), 3.02 (brs, 4H), 5.51 (t,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (ddd,  $J=8.0, 7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

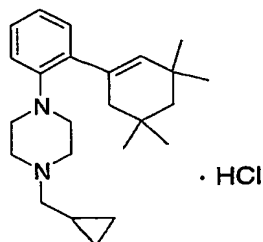
これを酢酸エチルに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えて結晶を濾取した。これを真空ポンプで乾燥し、標題化合物 124 mg を無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $\text{MH}^+$ ).

【0130】

## (実施例 5)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



5 実施例 (4 f) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (40 mg, 0.134 mmol)  
、シクロプロパンカルバルデヒド (0.014 mL, 0.187 mmol) 及び  
テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物に室温でトリアセトキシ水素化ほう素ナ  
トリウム (34 mg, 0.16 mmol) と酢酸 (0.008 mL, 0.140  
10 mmol) を順次加えた。

1 時間攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を  
加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を減圧下濃縮後、得られた残渣を  
NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して  
1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
15 10ヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 38 mg を得た。TLC で目的物を  
確認し、以下の操作を行った。

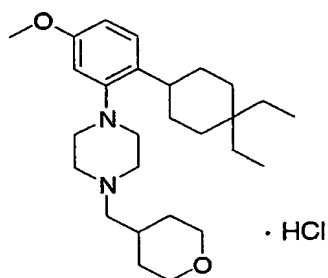
この化合物をジクロロメタンに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた  
。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させた。  
これにヘキサンを加えて上澄みのジエチルエーテル-ヘキサン溶液を除去した。  
20 得られた残渣固体を減圧乾燥して、標題化合物 35 mg を無色結晶として得た。  
MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

【0131】



## (実施例 6)

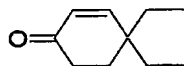
1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩



5

## 【0132】

4,4-ジエチル-2-シクロヘキセノン



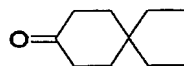
参考文献 : Michael E. Flaugh, Thomas A. Crowell, and Diane S. Farlow, J. Org. Chem., 1980, 45, 5399.

10

## 【0133】

(6a)

4,4-ジエチルシクロヘキサノン



15

4,4-ジエチル-2-シクロヘキセノン (1 g, 6.57 mmol)、10% パラジウムカーボン (60 mg, 含水)、および酢酸エチル (15 mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、常圧下室温で26時間攪拌した。

反応液を濾過した後、濾液を減圧下濃縮して、標題化合物の粗生成物 720 mg を褐色油状物として得た。

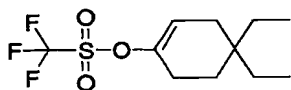
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.85 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 6H), 1.43 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 4H), 1.65 (dd,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 4H), 2.31 (dd,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 4H).

【0134】

(6b)

5 トリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエ  
ステル



実施例(6a)で製造された4, 4-ジエチルシクロヘキサノン(720mg, 4.67mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液を窒素雰囲気下  
10 ドライアイス-アセトン浴で $-70^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却し、攪拌した。その溶液に、ビス(トリメチルシリル)アミドリチウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、5.6mL, 5.6mmol)を徐々に滴下した。同条件下で60分間攪拌した後、反応液にN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.75g, 4.9mmol)を加え、徐々に室温まで昇温させながら27時間攪拌した。

15 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その混合液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて有機層を分取した。この有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物710mgを黄色油状物として得た。

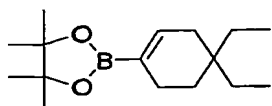
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.80 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 6H), 1.21-1.40 (m, 4H), 1.55 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.95 (dt,  $J=4.0, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.30 (m, 2H), 5.63-5.66 (m, 1H).

【0135】

25 (6c)

2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラ  
メチルー [1, 3, 2] ジオキサボロラン



実施例 (6 b) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチル  
シクロヘキサ-1-エニルエステル (5.11 g, 17.8 mmol) のジオキ  
サン (60 mL) 溶液に、ビス (ピナコラート) ジボロン (5.2 g, 20.5  
mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジ  
ウム (II) ジクロロメタンコンプレックス (580 mg, 0.71 mmol)  
および酢酸カリウム (5.3 g, 53.5 mmol) を加えて外温 90℃で4時  
間攪拌した。

反応液を室温に空冷後、不溶物を濾去した。得られた濾液に酢酸エチルと水を  
加えて有機層を分取した。この有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合  
物 4.16 g を白色結晶として得た。

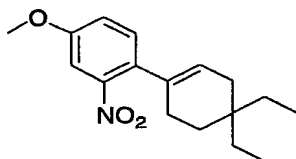
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.76 (t, J=7.6Hz, 6H), 1.13-1.37 (m, 18H), 1.84-1.86 (m, 2H), 2.05-2.10  
(m, 2H), 6.48-6.50 (m, 1H).

【0136】

(6 d)

1- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4-メトキシ-2-ニト  
ロベンゼン



4-ブromo-3-ニトロアニソール (2 g, 8.62 mmol)、実施例 (6 c) で製造された 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン (2.7 g, 10.3 mmol)、りん酸三カリウム (2.7 g, 13.0 mmol) および 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.5 g, 0.43 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 80℃ で 26 時間攪拌した。

反応液を冷却後、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 2.4 g を淡黄色油状物として得た。

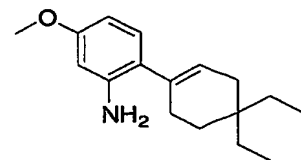
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.82 (t, J= 7.2Hz, 6H), 1.22-1.54 (m, 6H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.48-5.54 (m, 1H), 7.04 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J= 2.8 Hz, 1H).

【0137】

(6 e)

2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニルアミン



実施例 (6 d) で製造された 1-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.4 g, 8.3 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (2.2 g, 41 mmol) の水溶液 (5 mL) および鉄粉 (1.2 g, 20.7 mmol) を加え外温 90℃ で

1 時間撈拌した。反応液をセライトに通して濾過し、濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、標題化合物 2. 6 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

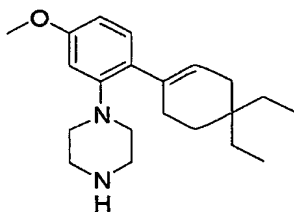
5  $\delta$  : 0.82 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 1.21-1.56 (m, 6H), 1.92-1.96 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.61-5.65 (m, 1H), 6.24 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H).

NH 2 の 2 H は特定できなかった。

【0138】

10 (6 f)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]  
ピペラジン



実施例 (6 e) で製造された 2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)  
15 )-5-メトキシフェニルアミン (2. 6 g, 10 mmol)、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (2. 2 g, 12 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン (10 mL) 溶液を外温 210°C で撈拌した。反応途中、窒素ガスを数回吹き込むことにより、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。1 時間後、反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し  
20 た。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 1. 4 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.82 (t,  $J$  = 7.2Hz, 6H), 1.22-1.52 (m, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.78-3.04 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 5.61-5.66 (m, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 2.8Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H).

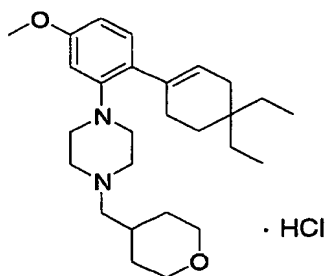
NHの1Hは特定できなかった。

5 MS  $m/e$  (ESI) 329 ( $MH^+$ ).

【0139】

(6 g)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]  
]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩



10

実施例 (6 f) で製造された 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (90 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (37 mg, 0.32 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (87 mg, 0.41 mmol)、酢酸 (32 mg, 0.57 mmol) を順次加え  
15 室温で1時間30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘ  
20 キサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 50 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.82 (t, J= 7.2Hz, 6H), 1.40-1.94 (m, 13H), 2.22 (d, J= 7.2Hz, 2H),  
2.35-2.58 (m, 6H), 2.94-3.18 (m, 4H), 3.38 (td, J= 12, 2.0Hz, 2H), 3.77 (s,  
3H), 3.90-4.00 (m, 2H), 5.59-5.64 (m, 1H), 6.47 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.51  
(d, J= 2.8Hz, 1H), 6.97 (d, J= 8.4Hz, 1H).

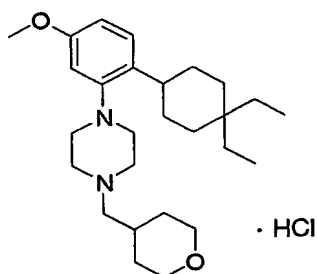
得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え1  
5分室温で攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣固体をジエチルエーテルで  
洗浄した。これを濾取して標題化合物50mgを淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>).

【0140】

(6h)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-(テ  
トラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩



実施例(6g)で製造された1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-  
エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)  
ピペラジン塩酸塩(34mg)のメタノール(5mL)溶液に10%パラジウム  
カーボン(100mg, 含水)を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で13時間  
攪拌した。反応液をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣固体  
をジエチルエーテルで洗浄した。これを濾取して標題化合物34mgを淡黄色固  
体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

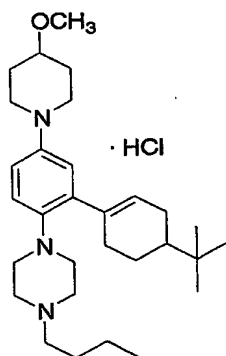
$\delta$  : 0.82 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.83 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.82 (m, 17H),  
2.16-2.28 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.10-3.36 (m, 6H), 3.48 (td,  $J=12$ ,  
2.0Hz, 2H), 3.68 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (dd,  $J=7.2$ , 4.0Hz,  
2H), 6.72 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (dd,  $J=8.4$ , 2.8Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  
1H).

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $\text{MH}^+$ ).

【0141】

(実施例7)

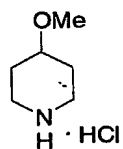
10 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0142】

(7a)

15 4-メトキシピペリジン 塩酸塩



4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (25.5 g,  
127 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 mL) とジメチルホルムア



ミド (40 mL) の混合溶液に加えた。その溶液を攪拌しながら、氷浴中で 0℃ に冷却した。続いて、水素化ナトリウムの 60% 油状懸濁物 (7.6 g, 190 mmol) を徐々に 3 分間で加えた。反応液を室温まで昇温させ、70 分攪拌した後に、再び 0℃ に冷却した。さらに、ヨウ化メチル (9.5 mL, 152 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) - ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合溶媒をこの反応液へ徐々に 20 分間で加えた。次いで、氷浴を取り除き、反応液を室温に昇温して 1 時間攪拌した。

反応後、反応液に水とジエチルエーテルを加えて、有機層を分取した。この有機層を水で 3 回、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。

この残渣に酢酸エチル (200 mL) を加え、0℃ に冷却し、攪拌した。続いて 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (100 mL) を徐々に 10 分間で加えた後、室温までゆっくり昇温した。

13 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンで溶解させた。さらに過剰量の酢酸エチルを加え、析出した固体を濾別し、減圧下乾燥して、標題化合物 17.0 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

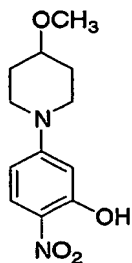
δ: 1.95-2.02 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

【0143】

(7b)

5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノール



実施例 (7 a) で製造された 4-メトキシピペリジン塩酸塩 (9.10 g, 60.01 mmol)、5-フルオロ-2-ニトロフェノール (6.91 g, 43.98 mmol) およびジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物を窒素雰囲気下撹拌した。反応液にトリエチルアミン (15.24 mL, 109.95 mmol) を加え、外温 80℃ で 3 時間 30 分撹拌した。

反応後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチル-ジエチルエーテルの混合溶媒を加えた。この有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 37.36 g を橙色結晶として得た。

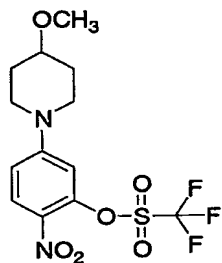
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.60-1.68 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 3.26 (ddd, J= 13.2, 8.0, 3.6Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.62 (ddd, J= 13.2, 7.6, 3.6Hz, 2H), 6.24 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.36 (dd, J= 10.0, 2.8Hz, 1H), 7.87 (d, J= 10.0Hz, 1H). OH の 1 H は特定できなかった。

【0144】

(7c)

トリフルオロメタンスルホン酸 5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル



実施例 (7 b) で製造された 5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノール (2.35 g, 8.16 mmol)、トリエチルアミン (5.7 mL, 40.9 mmol) およびジクロロメタン (50 mL) の混合物を氷水冷却下撹拌し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2 mL, 12.24 mmol) を徐々に 15 分で滴下し、同条件下で 10 分間撹拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、続いて酢酸エチルと水を加えて、有機層を分取した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 3.276 g を橙色固体として得た。

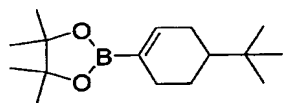
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.66-1.74 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 3.27 (ddd, J= 13.2, 7.6, 3.6Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.58 (ddd, J= 12, 8.0, 3.6Hz, 2H), 6.54 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.72 (dd, J= 9.6, 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J= 9.6Hz, 1H).

【0145】

(7 d)

2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル- [1,3,2] ジオキサボロラン



実施例 (2 a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4-tert-ブチルシ

クロヘキサー１－エニルエステル（５５．０ｇ，１９２．１ｍｍｏｌ）に、ビス  
 （ピナコラート）ジボロン（５６．１ｇ，２２０．９ｍｍｏｌ）、１，１′－ビス  
 （ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタ  
 ンコンプレックス（４．８８ｇ，５．９８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（５６．６ｇ  
 ５，５７６．３ｍｍｏｌ）およびジオキサン（４００ｍＬ）を加えて外温８０℃で  
 １６時間撹拌した。

反応後、反応液を室温まで空冷し、反応液に酢酸エチルと水を加えて有機層を  
 分取した。得られた有機層を再度水で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル  
 １０ カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔ－ブチル基部  
 位のラセミ体として標題化合物３８．９７ｇを淡黄色固体として得た。

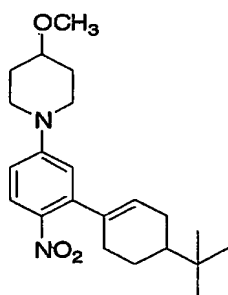
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.85 (s, 9H), 1.00-1.43 (m, 14H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 2H),  
 2.24-2.32 (m, 1H), 6.59 (dd, J= 2.0Hz, 1H).

１５ 【０１４６】

(7e)

１－〔３－（４－ｔ－ブチルシクロヘキサー１－エニル）－４－ニトロフェニル  
 〕－４－メトキシピペリジン



２０ 実施例（７ｃ）で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸５－（４－メトキシ  
 シピペリジン－１－イル）－２－ニトロフェニルエステル（３．２７６ｇ，８．

5 2 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 mL) 溶液に、実施例 (7 d) で製造された 2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン (2.478 g, 9.38 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (492 mg, 0.426 mmol)、およびリン酸三カリウム (2.714 g, 12.79 mmol) を加えて、窒素雰囲気下、外温 90°C で 2 時間 30 分撹拌した。

反応後、反応液に飽和食塩水と酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して tert-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 1.87 g を橙色結晶として得た。

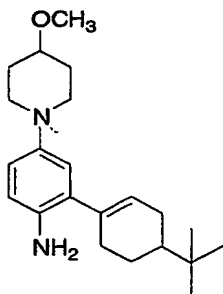
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 3H), 2.13-2.33 (m, 4H), 3.21 (ddd, J= 12.4, 8.4, 3.6Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.67 (ddd, J= 11.2, 7.2, 3.6Hz, 2H), 5.57 (t, J=2.4Hz, 1H), 6.54 (d, J= 2.8Hz, 1H), 6.72 (dd, J= 9.6, 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J= 9.6Hz, 1H).

【0147】

(7f)

2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニルアミン



実施例 (7 e) で製造された 1- [3- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-  
エニル) -4-ニトロフェニル] -4-メトキシピペリジン (1.87 g, 5.  
02 mmol)、塩化アンモニウム (93.6 mg, 1.75 mmol)、エタノール (30 mL) -水 (10 mL) 混合溶液および鉄粉 (981 mg, 17.5  
5 7 mmol) を逐次加えて、窒素雰囲気下、外温 90℃で2時間撹拌した。

その反応液に、塩化アンモニウム (30 mg, 0.56 mmol)、と鉄粉 (300 mg, 5.37 mmol) を加え、同条件下で3時間15分撹拌した。

反応液の不溶物を濾去した。その濾液に酢酸エチルと飽和食塩水を加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を  
10 減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して t-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物  
1.155 g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

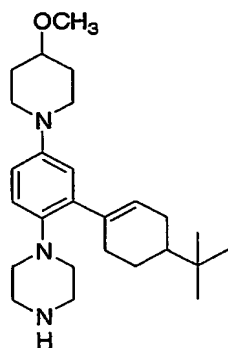
δ : 0.90 (s, 9H), 1.24-1.42 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 4H),  
15 2.14-2.24 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 3H),  
3.37 (s, 3H), 5.75 (brs, 1H), 6.63 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (d,  
J= 8.4Hz, 1H).

NH<sub>2</sub>の2Hは特定できなかった。

【0148】

20 (7 g)

1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン



実施例（7 f）で製造された 2-（4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル）-4-（4-メトキシピペリジン-1-イル）フェニルアミン（1.155 g, 3.37 mmol）の 1, 2-ジクロロベンゼン（15 mL）溶液に、ビス（2-クロロエチル）アミン塩酸塩（722 mg, 4.04 mmol）を加え、窒素雰囲気下、外温 200℃で撹拌した。

途中、数回、窒素気流により、反応容器内の過剰の塩化水素ガスを除去した。

6 時間後に室温まで冷却した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて水層を塩基性にし、続いて酢酸エチルと少量のメタノールを加えた。有機層を分取し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 660 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）

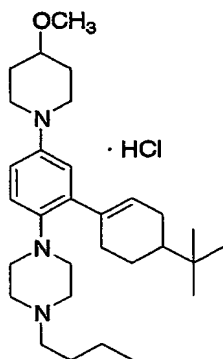
δ : 0.84 (s, 9H), 1.12-1.32 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 4H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.76 (td, J= 12.0, 2.8Hz, 4H), 2.83-2.91 (m, 6H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36-3.42 (m, 2H), 5.63 (t, J= 2.4Hz, 1H), 6.67 (d, J= 3.2Hz, 1H), 6.70 (dd, J= 8.4, 3.2Hz, 1H) 6.81 (d, J= 8.4Hz, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

【0149】

(7 h)

1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



5

実施例 (7 g) で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン (100 mg, 0.243 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、ブチルアルデヒド (0.0281 mL, 0.316 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (87.1 mg, 0.316 mmol) および酢酸 (0.0267 mL, 0.466 mmol) を加え、室温で 4 時間 30 分撹拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *t*-ブチル基部位のラセミ体として 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 103 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.89-0.96 (m, 12H), 1.18-1.39 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.64-1.74 (m,

20



2H), 1.86-2.06 (m, 4H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 3H), 2.47-2.60 (m, 4H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.89-3.06 (m, 4H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H).

5      これを酢酸エチル (3 mL) に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 1 mL, 0. 44 mmol) を加えた。

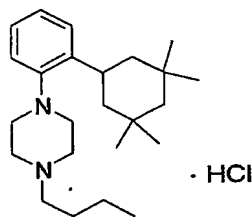
反応溶媒を減圧下で除去し、ジエチルエーテルを加えて得られた固体を濾取し、*t*-ブチル基部位のラセミ体として標題化合物 83 mg を無色固体として得た。

10      MS  $m/e$  (ESI) 468 ( $MH^+$ ).

【0150】

(実施例 8)

1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

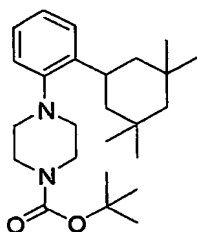


15

【0151】

(8a)

4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル



実施例 (4 e) で製造された 4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3. 87 g, 9. 71 mmol)、10%パラジウムカーボン (2. 3 g, 含水)、メタノール (25 mL) およびテトラヒドロフラン (25 mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、常圧室温で22時間30分撹拌した。

反応液を濾過した後、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて再度濾過し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物 3. 83 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.12-1.47 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.83 (brs, 4H), 3.59 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.07 (td, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.16 (td, J= 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.24 (dd, J= 7.6, 2.0Hz, 1H).

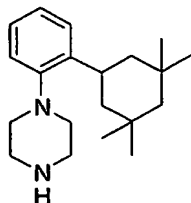
ピペラジン環の4H分は特定できなかった。

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>).

【0152】

(8b)

1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン



実施例 (8 a) で製造された 4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (9  
. 79 g, 24. 44 mmol)、トリフルオロ酢酸 (25 mL、346 mmol)  
5 ) 及びジクロロメタン (50 mL) の混合物を室温で 1 時間 30 分撹拌した。

反応後、反応液を氷水浴で冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基  
性にした。次いでここに酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取し  
た有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去  
し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて結晶を析出させ、  
10 その結晶を濾取し、真空ポンプで乾燥後、標題化合物 4. 94 g を無色結晶とし  
て得た。

上記 4. 94 g のロットの  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.94 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.13-1.44 (m, 6H), 3.17 (brs, 4H), 3.35 (brs,  
4H), 3.47 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10-7.30 (m, 4H).

15 NH の 1 H は特定できなかった。

標題化合物 4. 94 g を得た操作時の結晶母液を濃縮後、得られた残渣を NH  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してさら  
に標題化合物 2. 23 g を無色結晶として得た。

上記 2. 23 g のロットの  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

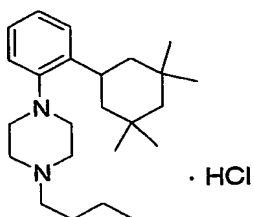
20  $\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 4H), 1.41-1.46 (m, 2H),  
2.84-2.86 (m, 4H), 3.01-3.03 (m, 4H), 3.59 (tt,  $J=12.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.16  
(m, 3H), 7.21 (dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

【0153】

(8c)

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(300mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、ブチルアルデヒド(107mg, 1.49mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(420mg, 1.99mmol)、および酢酸(60mg, 0.99mmol)を順次加え、室温で13時間30分攪拌した。反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン270mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.92 (s, 6H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.20-1.60 (m, 10H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.40-2.62 (brs, 4H), 2.92 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.57 (tt, J=12.4, 2.8 Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H).

これをジクロロメタン(5mL)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.21mL, 0.83mmol)を加え室温で30分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し、標題化合物の粗生成物290mgを淡黄色固体として得た。得

られた粗成生物 (290 mg) に酢酸エチル (30 mL) を加え外温 100℃で 2 時間攪拌し完全に溶解させた。その後、室温まで徐々に空冷し 21 時間攪拌した。析出した塩酸塩を濾取して標題化合物 235 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

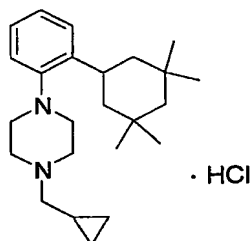
5     δ : 0.96 (s, 6H), 1.03 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.18-1.52 (m, 10H),  
1.72-1.81 (m, 2H), 3.10-3.75 (m, 8H), 3.56 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.13-7.20  
(m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H).

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

【0154】

10     (実施例 9)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



15     実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ロヘキシル)フェニル]ピペラジン (200 mg, 0.666 mmol) のテト  
ラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、シクロプロパンカルバルデヒド (70 mg,  
0.999 mmol) を加えて室温で 5 分間攪拌した。その反応液にトリアセト  
キシ水素化ほう素ナトリウム (282 mg, 1.33 mmol) を加え 5 分間攪  
拌した後、酢酸 (0.038 mL, 0.666 mmol) を加え、室温で 2 時間  
20     攪拌した。

反応後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減

圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン182mgを無色結晶として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.12-0.16 (m, 2H), 0.52-0.56 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.45 (m, 6H), 2.32 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (brs, 4H), 2.95 (t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.60 (tt,  $J = 12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H).

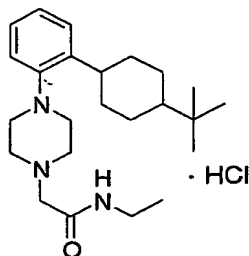
10 この化合物 (147mg, 0.415mmol) をジクロロメタン (3mL) に溶解して、この混合物に窒素雰囲気下で4N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.11mL, 0.456mmol) を加えた。これを室温下15分間攪拌した後、その溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に酢酸エチル (13mL) を加え、外温100°Cで1時間攪拌し、完全に溶解させた。その後、この溶液を室温まで空冷し、19時間45分攪拌した。析出した塩酸塩を濾取して、標題化合物134mgを無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $\text{MH}^+$ ).

【0155】

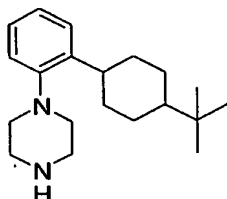
(実施例10)

20 2-{4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-エチルアセトアミド 塩酸塩



## 【0156】

(10a)

1-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

- 5 実施例(2c)で製造された2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニルアミン(810mg, 3.5mmol)と1,2-ジクロロベンゼン(5mL)の混合物に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(750mg, 4.2mmol)を加え、1時間30分加熱還流した。

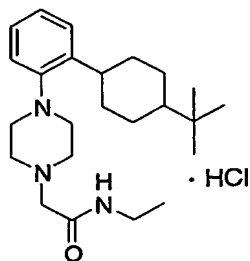
- 10 この反応液を室温まで冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル及びテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製後、tert-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として淡黄色固体の標題化合物420mgを得た。

- 15 MS m/e (ESI) 301(MH<sup>+</sup>).

## 【0157】

(10b)

2-{4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-エチルアセトアミド 塩酸塩



実施例 (10a) で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン (400mg, 1.33mmol)、2-クロロ-N-エチルアセトアミド (200mg, 1.65mmol)、炭酸カリウム (400mg, 2.89mmol) 及びジメチルホルムアミド (15mL) の混合物を外温 115℃ で 2 時間攪拌した。

反応後、反応液に酢酸エチル及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水で 2 回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製後、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として 2-{4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-エチルアセトアミド 506mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-1.21 (m, 6H), 1.35-1.48 (m, 2H), 1.68-1.98 (m, 4H), 2.67 (brs, 4H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.06 (s, 2H x 0.6), 3.09 (s, 2H x 0.4), 3.30-3.40 (m, 4H), 7.05-7.22 (m, 3H+1H x 0.4), 7.44 (d, J= 8.0Hz, 1H x 0.6).

これを酢酸エチルに溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取した。これを減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として無色結晶の標題化合物 476mg を得た。

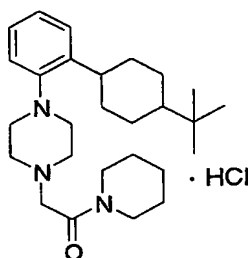


MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>).

【0158】

(実施例 11)

2- {4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-  
5 -イル} -1- (ピペリジン-1-イル) エタノン 塩酸塩



実施例 (10a) で製造された 1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル)  
フェニル] ピペラジン (50 mg, 0.166 mmol)、1- (2-クロロアセ  
チル) ピペリジン (33 mg, 0.204 mmol)、炭酸カリウム (60 mg,  
10 0.434 mmol) 及びジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物を外温 11  
5℃で2時間攪拌した。

反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加えて酢酸エチル  
で抽出した。分取した有機層を食塩水で2回次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残  
15 渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製  
後、t-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として 2- {  
4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル  
} -1- (ピペリジン-1-イル) エタノン 51 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20 δ : 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-1.27 (m, 2H), 1.35-1.46 (m,  
2H), 1.54-1.98 (m, 10H), 2.65 (brs, 4H), 2.85-2.92 (m, 4H), 2.94-3.04 (m,  
1H x 0.4), 3.24 (s, 2H x 0.6), 3.26 (s, 2H x 0.4), 3.35-3.47 (m, 1H + 1H x

0.6), 3.50-3.58 (m, 4H), 7.05-7.28 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.40 (d, J= 8.0Hz, 1H x 0.6).

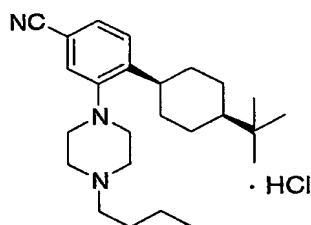
これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えてさらに濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶を濾取して減圧乾燥し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 37 mg を無色結晶として得た。

MS *m/e* (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

【0159】

(実施例 12)

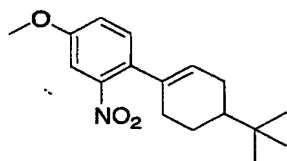
シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)ベンゾニトリル 塩酸塩



【0160】

(12a)

1-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン



実施例 (7d) で製造された 2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン (3.1

7 g, 12 mmol)、1-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.3  
2 g, 10 mmol)、りん酸三カリウム (4.8 g, 15 mmol)、1, 2-  
ジメトキシエタン (30 mL) 及び水 (5 mL) の混合物を窒素雰囲気下に室温  
で攪拌した。その混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)  
5 (578 mg, 0.5 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 70 °C で  
18 時間 30 分攪拌した。

反応液に酢酸エチルと水を加えた後、その混合液をセライトに通して濾過した。  
濾液を油水分離して、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥  
剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
10 グラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して t-ブチル基部位のラセミ体と  
して標題化合物 2.89 g を黄色固体として得た。

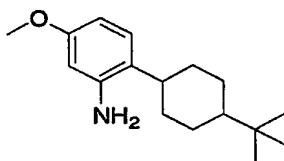
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.89 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 3H),  
3.85 (s, 3H), 5.59-5.61 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d,  
15 J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

【0161】

(12b)

2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニルアミン



20 実施例 (12a) で製造された 1-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニ  
ル)-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン (2.89 g, 10.0 mmol)、1  
0%パラジウムカーボン (1.0 g, 含水)、メタノール (15 mL) 及びテトラ  
ヒドロフラン (15 mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、常圧室温で 12 時間  
攪拌した。

反応液をセライトに通して濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 2. 5 6 g を黄色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

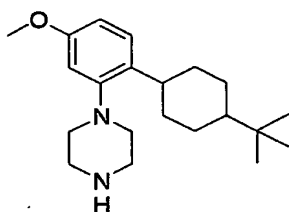
$\delta$ : 0.86 (s, 9H x 0.65), 0.89 (s, 9H x 0.35), 1.05-1.46 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 2H x 0.65), 1.70-1.81 (m, 2H x 0.65), 1.88-1.98 (m, 4H x 0.35), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.34 (tt,  $J=11.6, 3.2\text{Hz}$ , 1H x 0.35), 2.84-2.89 (m, 1H x 0.65), 3.65 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H x 0.35), 3.75 (s, 3H x 0.65), 6.25-6.26 (m, 1H),  
10 6.32-6.36 (m, 1H), 7.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H x 0.35), 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H x 0.65).

【0162】

(12c)

1- [2- (4-*t*-ブチルシクロヘキシル) -5-メトキシフェニル] ピペラ

15 ジン



実施例 (12b) で製造された 2- (4-*t*-ブチルシクロヘキシル) -5-メトキシフェニルアミン (2. 5 6 g, 9. 7 9 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン (10 mL) 溶液に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (2. 1 0 g, 11. 7 5 mmol) を加え、窒素雰囲気下、外温 200℃で攪拌した。  
20

反応途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応系中の塩化水素ガスを除去した。この操作を数回繰り返した。

1時間30分後に、室温まで空冷した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液と酢酸エチルを加え攪拌した後、反応液中の不溶物をセライトに通して濾去した。濾液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 1.77 g を褐色油状物として得た。

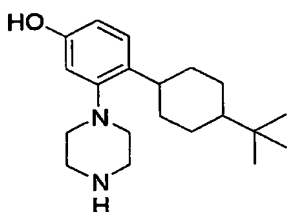
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.88 (s, 9H x 0.65), 0.89 (s, 9H x 0.35), 1.09-1.21 (m, 4H), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.68-1.97 (m, 4H), 2.77-2.83 (m, 4H), 2.91 (tt, J= 12.4, 3.2Hz, 1H x 0.35), 2.98-3.03 (m, 4H), 3.32 (tt, J= 5.2Hz, 1H x 0.65), 3.77 (s, 3H x 0.35), 3.783 (s, 3H x 0.65), 6.61-6.67 (m, 1H x 0.65 + 2H x 0.35), 6.73 (d, J = 2.4Hz, 1H x 0.65), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 1H x 0.35), 7.34 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.65).

【0163】

(12d)

4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-ピペラジン-1-イルフェノール



実施例 (12c) で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン (1.77 g, 5.36 mmol)、48% 臭化水素酸 (50 mL) 及び酢酸 (30 mL) の混合物を窒素雰囲気下、外温 130℃ で 8 時間 30 分攪拌した。

続いて、反応液を氷水浴で冷却し攪拌した。この反応液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 8-9 に調整した。析出した固体を濾取し、水で洗浄した。

後、その固体にメタノールと酢酸エチルの混合溶媒（混合比  $v/v = 1/5$ ）を加えた。不溶物を濾去し、その濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、それを超音波処理し、生じた固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥することで、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、淡褐色固体の標題化合物 1. 43 g を得た。

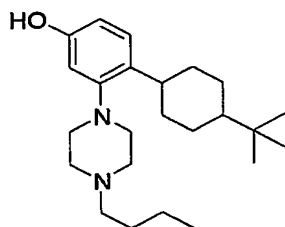
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$ : 0.85 (s, 9H x 0.65), 0.86 (s, 9H x 0.35), 1.00-1.90 (m, 9H), 2.17 (brs, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H x 0.35 + 4H), 2.75-2.83 (m, 4H), 3.20-3.25 (m, 1H x 0.65), 6.40-6.46 (m, 1H x 0.35 + 1H), 6.52 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H x 0.65), 6.95 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H x 0.35), 7.12 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H x 0.65), 9.03 (brs, 1H x 0.35), 9.05 (brs, 1H x 0.65).

【0164】

(12e)

4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)フェノール



実施例 (12d) で製造された 4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-ピペラジニン-1-イルフェノール (1 g, 3.16 mmol) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、その溶液を窒素雰囲気下、氷水浴で冷却した。その混合液にブチルアルデヒド (0.31 mL, 3.48 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1 g, 4.74 mmol) 及び酢酸 (0.18 mL, 3.16 mmol) を順次加えた後、攪拌しながら室温まで昇温した。

4時間30分攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止した。さらに酢酸エチルと水を加え、得られた混合液を分液ロートに移し、激しく振とうし、その後放置した。分離した水層を除去し、有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄後、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、  
 5 濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物886mgを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.88 (s, 9H x 0.7), 0.89 (s, 9H x 0.3), 0.94 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.01-1.96  
 10 (m, 13H), 2.42-2.92 (m, 1H x 0.3 + 10H), 3.28 (tt, J= 5.2, 5.2Hz, 1H x 0.7), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.65 (d, J= 2.8Hz, 1H x 0.3), 6.71 (d, J= 2.8Hz, 1H x 0.7), 7.06 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.3), 7.27 (d, J= 8.4Hz, 1H x 0.7).

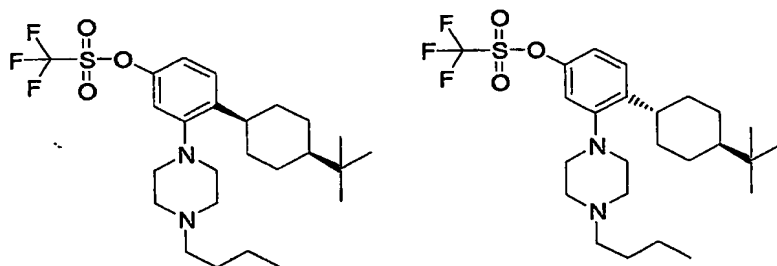
OHの1Hは特定できなかった。

【0165】

(12f)

トリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)  
 -3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル) フェニルエステル  
 及び

トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)  
 20 -3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル) フェニルエステル



実施例(12e)で製造された4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(

4-ブチルピペラジニン-1-イル) フェノール (1.6 g, 4.29 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL, 22.24 mmol) の無水ジクロロメタン (30 mL) 溶液を氷-エタノール浴で冷却した。攪拌したその溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.1 mL, 6.54 mmol) を徐々に30分

5 分で滴下した。  
30分攪拌後、反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル) フェニルエステル 946 mg、トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル) フェニルエステル 110 mg およびシス・トランス混合物 946 mg を各々無色油状物として得た。このシス・トランス混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル) フェニルエステル 214 mg、トリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル) フェニルエステル 82 mg およびシス・トランス混合物 434 mg を各々無色油状物として得た。

シス体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.89 (s, 9H), 0.94 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.47-1.67 (m, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.88 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.35 (tt, J= 5.2, 5.2Hz, 1H), 6.97 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.45 (d, J= 8.4Hz, 1H)



トランス体：

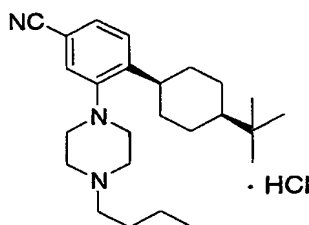
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.90 (s, 9H), 0.95 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.08-1.20 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 3H), 1.78-1.94 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.62 (brs, 4H),  
 5 2.89 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.94 (tt,  $J = 12.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dd,  $J = 9.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H)

【0166】

(12g)

10 シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)ベンゾニトリル 塩酸塩



実施例(12f)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)フェニルエステル (1.16g, 2.3mmol)、シアン化亜鉛 (2.7g, 23mmol) 及びジメチルホルムアミド (30mL) の混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (370mg, 0.32mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温100℃で19時間10分攪拌した。

20 反応液に酢酸エチル、希アンモニア水及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を希アンモニア水、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して

シス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)ベンゾニトリル 880 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

5 δ: 0.88 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.15-1.44 (m, 6H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.88 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.38 (tt, J= 5.6, 5.6Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.35 (d, J= 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J= 7.6Hz, 1H)

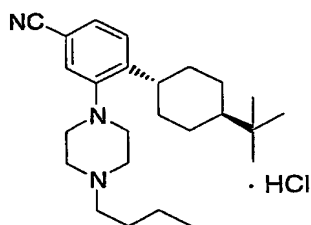
これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えて、析出した結晶を濾取した。これを減圧乾燥し、標題化合物 892 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 382(MH<sup>+</sup>).

【0167】

(実施例13)

15 トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)ベンゾニトリル 塩酸塩



実施例(12f)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル)フェニルエステル (30 mg, 0.0594 mmol)、シアン化亜鉛 (8 mg, 0.0681 mmol) 及びジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌した。この混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)

パラジウム (0) (6 mg, 0.0052 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 100℃で9時間攪拌した。さらにこの反応液にシアン化亜鉛 (70 mg, 0.596 mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (20 mg, 0.0173 mmol) を加えて、外温 100℃で14時間  
5 10分攪拌した。

反応後、反応液に酢酸エチル、希アンモニア水及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を希アンモニア水、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で  
10 精製して、トランス-4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンゾニトリル 10 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.90 (s, 9H), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.09-1.20 (m, 2H), 1.31-1.46 (m, 4H), 1.49-1.58 (m, 3H), 1.77-1.96 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.62 (brs, 4H),  
15 2.89 (t, J= 5.2Hz, 4H), 2.99 (tt, J= 12.0, 3.2Hz, 1H), 7.27 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.30 (d, J= 1.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

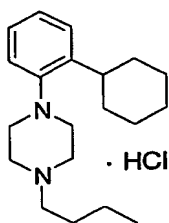
これを酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みの溶液を除去し、得られた残渣固体を減圧乾燥  
20 して標題化合物 7 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>).

【0168】

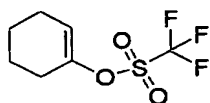
(実施例 14)

1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル)ピペラジン 塩酸塩



【0169】

トリフルオロメタンスルホン酸 シクロヘキサ-1-エニルエステル

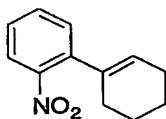


- 5 参考文献：Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J.; Synthesis 2001, (2), 323-326.

【0170】

(14a)

2-(シクロヘキサ-1-エニル) ニトロベンゼン



10

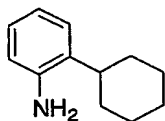
トリフルオロメタンスルホン酸 4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニルエ  
ステルの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 シクロヘキサ-1-エニルエ  
ステル (1.0 g, 5.9 mmol) を出発原料に用い、実施例 (2b) と同様に  
に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 0.56 g を赤色油状物として得た

15

【0171】

(14b)

2-シクロヘキシルフェニルアミン

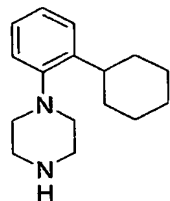


実施例（１４ａ）において製造された２－（シクロヘキサ－１－エニル）ニトロベンゼン（０．５６ｇ，２．７５ｍｍｏｌ）を実施例（２ｃ）と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物０．５１ｇを淡黄色油状物として得た。

５      【０１７２】

（１４ｃ）

１－（２－シクロヘキシルフェニル）ピペラジン

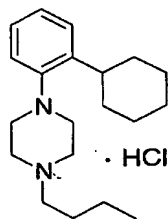


10      実施例（１４ｂ）において製造された２－シクロヘキシルフェニルアミン（０．４８ｇ，２．７５ｍｍｏｌ）を実施例（３ｃ）と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物０．２５ｇを淡黄色油状物として得た。

【０１７３】

（１４ｄ）

１－ブチル－４－（２－シクロヘキシルフェニル）ピペラジン 塩酸塩



15

実施例（１４ｃ）において製造された１－（２－シクロヘキシルフェニル）ピペラジン（０．２５ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）を原料にして、テトラヒドロピラン-

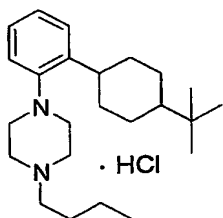
4-カルバルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用い、実施例(6g)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 195mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 301 (MH<sup>+</sup>).

5       【0174】

(実施例15)

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジ  
ン 塩酸塩



10       実施例(10a)において製造された1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(160mg, 0.53mmol)を原料に用いた。

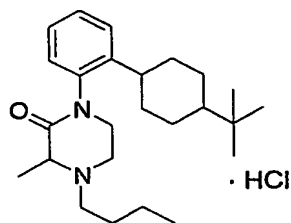
実施例(6g)に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用い、実施例(6g)と同様に反応させ、同様の処理を行って t-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として標題化合物 65mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

【0175】

(実施例16)

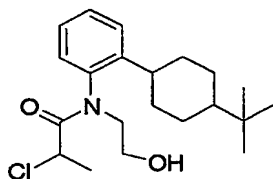
20       4-ブチル-1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-3-メ  
チルピペラジン-2-オン 塩酸塩



【0176】

(16a)

5 N-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオンアミド



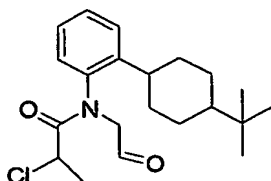
実施例(2d)で製造された2-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニルアミノ]エタノール(271mg, 0.984mmol)を出発原料に用いた。

10 塩化クロロアセチルの代わりに2-クロロプロピオニルクロリドを用いて、実施例(2e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-butylcyclohexyl基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、標題化合物136mgを無色油状物として得た。

【0177】

15 (16b)

N-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル)プロピオンアミド



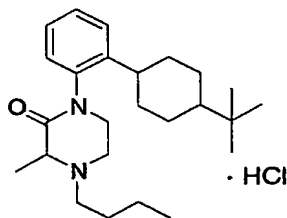
実施例（１６ａ）で製造されたN-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)プロピオンアミド（１３４ｍｇ，０．３６６ｍｍｏｌ）を出発原料に用いた。

- 5      これを実施例（２ｆ）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-butylcyclohexyl基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、標題化合物の粗生成物１６６ｍｇを淡黄色油状物として得た。

【０１７８】

（１６ｃ）

- 10      4-tert-butyl-1-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-3-methylpiperazine-2-on 塩酸塩



- 15      実施例（１６ｂ）で製造されたN-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-2-クロロ-N-(2-オキシエチル)プロピオンアミド（１６５ｍｇ）を出発原料に用いた。

これを実施例（２ｇ）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、tert-butylcyclohexyl基部位及びメチル基のジアステレオマー混合物として、4-tert-butyl-1-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]-3-methylpiperazine-2-on ８０ｍｇを淡黄色油状物として得た。



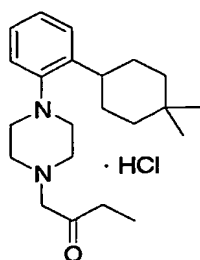
これを実施例（2 g）と同様の方法で塩酸塩化し、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位及びメチル基部位のジアステレオマー混合物として、標題化合物 51 mg を淡褐色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+$ ).

5       【0179】

（実施例 17）

1- {4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩



10       実施例（3 c）で製造された 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン（420 mg, 1.54 mmol）を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに 1-ブロモ-2-ブタノンを  
用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例（10  
b）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1- {4- [2- (4, 4-ジメ  
15       チルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イル} ブタン-2-オン 48  
8 mg を黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

20        $\delta$  : 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.10 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.29-1.36 (m, 2H),  
1.46-1.68 (m, 6H), 2.51 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 2.58-2.72 (br, 4H), 2.90-3.00 (m,  
5H), 3.28 (s, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H).

この油状物をジクロロメタンに溶解し、4 N 塩酸水素／酢酸エチル溶液を加えた。その溶液をヘキサンで希釈した後に、減圧下に濃縮した。得られた残渣固体

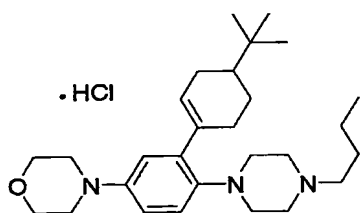
にジエチルエーテル－ヘキサンを加えて超音波処理で粉碎し、続いてこれを濾取することにより標題化合物 496 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

【0180】

5 (実施例 18)

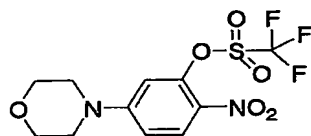
4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



【0181】

10 (18a)

トリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル

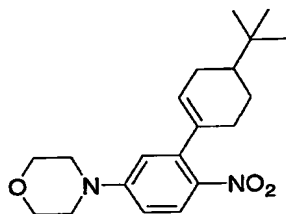


5-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェノールの代わりに 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェノール (12 g, 53.5 mmol) を出発原料に用い、かつジクロロメタン-トリエチルアミン混合溶媒の代わりにピリジンを用い、実施例 (7c) と同様に反応させ、同様の後処理を行って、標題化合物 17.24 g を黄色結晶として得た。

【0182】

20 (18b)

4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル

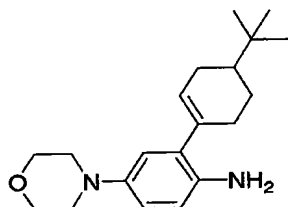
] モルホリン

実施例 (18a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン  
 -4-イル-2-ニトロフェニルエステル (3.08 g, 8.64 mmol) を  
 5 出発原料に用い、実施例 (7e) と同様に反応させ、同様の後処理を行った。そ  
 の結果、t-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 2.68 g を黄色結晶と  
 して得た。

**【0183】**

(18c)

10 2-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イル  
) フェニルアミン

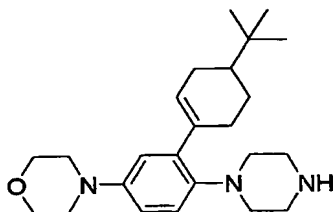


実施例 (18b) で製造された 4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1  
 -エニル)-4-ニトロフェニル] モルホリン (2.68 g, 7.77 mmol)  
 15 ) を出発原料に用い、実施例 (6e) と同様に反応させ、同様の後処理を行った。  
 その結果、t-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 2.19 g を淡褐色  
 結晶として得た。

**【0184】**

(18d)

20 4-[3-(4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1

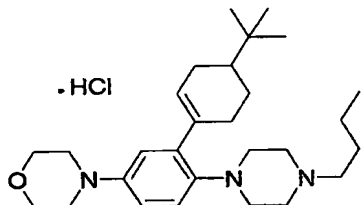
ーイルフェニル] モルホリン

実施例 (18c) で製造された 2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イル) フェニルアミン (2.19 g, 6.96 mmol) を出発原料に用い、実施例 (7g) と同様に 200℃ で 18 時間反応させ、同様の後処理を行った。その結果、*t*-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 1.84 g を淡褐色結晶として得た。

【0185】

(18e)

4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

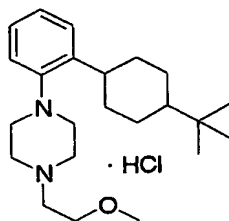


実施例 (18d) で製造された 4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル] モルホリン (0.32 g, 0.834 mmol) を出発原料に用い、実施例 (7h) と同様に反応させ、同様の後処理を行った。その結果、*t*-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 350 mg を無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+$ ).【0186】

(実施例 19)

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシ  
エチル)ピペラジン 塩酸塩



実施例(10a)において製造された1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシ  
5 ル)フェニル]ピペラジン(100mg, 0.333mmol)を出発原料に用い  
た。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに2-ブロモエチルメチルエー  
テルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例  
10 (10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、*t*-ブチルシクロヘキシル  
基部位のジアステレオマー混合物として1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキ  
シル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン115mgを無色油  
状物として得た。

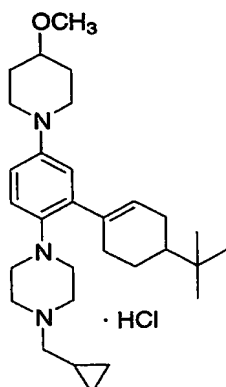
この油状物を実施例(10b)と同様の方法で塩酸塩化して、*t*-ブチルシク  
ロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、無色結晶の標題化合物12  
15 4mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+$ ).

【0187】

(実施例20)

1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシ  
20 ピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩  
酸塩



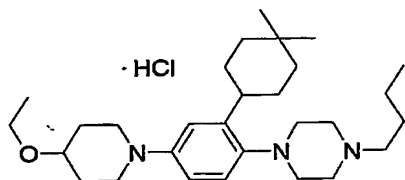
実施例（7 g）で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン（100 mg, 0.243 mmol）を出発原料として用いて、実施例（9）と同様に  
 5 反応させ、同様の処理を行って、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のラセミ体として、無色固体の 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン 104 mg 得た。これを実施例（9）と同様の方法で塩酸塩化して *t*-ブチル基部位のラセミ体である標題化合物 79 mg を淡黄色固体として得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 466 ( $MH^+$ ).

【0188】

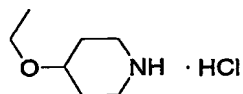
（実施例 21）

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



15 【0189】

（21 a）

4-エトキシピペリジン 塩酸塩

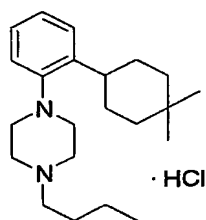
4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (2.2 g, 10.9 mmol) を出発原料に用いた。

- 5 ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、実施例 (7 a) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、淡黄色結晶の標題化合物 1.3 g を得た。

【0190】

(21b)

10 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (3 c) で製造された 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (65 mg, 0.239 mmol) を出発原料に用いた。

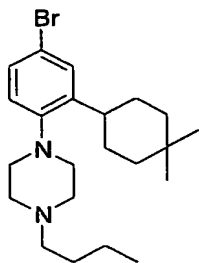
- 15 実施例 (8 c) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 82 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>).

【0191】

(21c)

- 20 1-[4-ブromo-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン



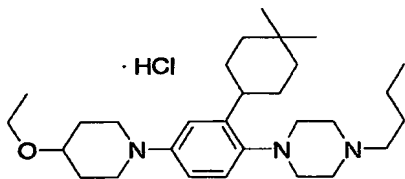
実施例 (21b) で製造された 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩 (64mg, 0.175mmol) を出発原料に用いた。

- 5 酢酸ナトリウムを使用試薬から除外し、実施例 (3e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 71mg を淡黄色油状物として得た。

【0192】

(21d)

- 10 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



- 15 実施例 (21c) で製造された 1-[4-ブromo-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン (20mg, 0.0491mmol) と、実施例 (21a) で製造された 4-エトキシピペリジン塩酸塩 (11mg, 0.0638mmol) を出発原料に用いた。

ナトリウム t-ブトキシドを 4-エトキシピペリジン塩酸塩の等量分さらに追加した上で、実施例 (3f) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジンを無色油状物として得た。



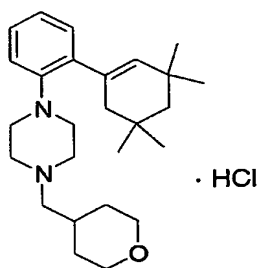
得られた油状物を酢酸エチル（3 mL）に溶解した後に、4 N塩化水素酢酸エチル溶液（0.0082 mL）を加えた。さらにヘキサン（5 mL）で希釈し、その反応液を減圧下に濃縮した。析出した生成物の粗結晶をヘキサンで洗浄後に乾燥し、標題化合物16 mgを無色結晶として得た。

5 MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

【0193】

(実施例22)

1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



10

実施例(4f)において製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン(120 mg, 0.402 mmol)を出発原料に用いた。

15

ブチルアルデヒドの代わりにテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドを用い、実施例(4g)と同様に反応させ、同様の処理を行って1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン131 mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

δ: 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.23-1.34 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.67-1.83 (m, 3H), 2.17 (d, J=1.6Hz, 2H), 2.22 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.51 (brs, 4H), 2.99 (brs, 4H), 3.39 (td, J=12.0, 2.0Hz, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.07 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.18 (ddd, J=8.0, 8.0, 2.0Hz,

1H).

これを実施例 (4 g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 113 mg を無色結晶として得た。

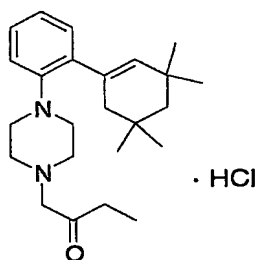
MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>).

5

【0194】

(実施例 23)

1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩



10

実施例 (4 f) において製造された 1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (40 mg, 0.134 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに 1-ブロモ-2-ブタノンを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例 (10 b) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 31 mg を無色油状物として得た。

15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

δ: 1.02 (s, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.08 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.39 (s, 2H), 2.16 (d, J= 1.6Hz, 2H), 2.49 (q, J= 7.6Hz, 2H), 2.59 (brs, 4H), 3.05 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.23 (s, 2H), 5.50 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.19 (ddd, J= 8.0, 8.0, 1.6Hz, 1H).

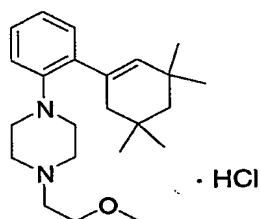
これを実施例（４ｇ）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物３８ｍｇを淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

【０１９５】

５ （実施例２４）

１－（２－メトキシエチル）－４－〔２－（３，３，５，５－テトラメチルシクロヘキサ－１－エニル）フェニル〕ピペラジン 塩酸塩



実施例（４ｆ）において製造された１－〔２－（３，３，５，５－テトラメチルシクロヘキサ－１－エニル）フェニル〕ピペラジン（４０ｍｇ，０．１３４ｍｍｏｌ）を出発原料に用いた。

２－クロロ－Ｎ－エチルアセトアミドの代わりに２－ブロモエチルメチルエーテルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例（１０ｂ）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、１－（２－メトキシエチル）－４－〔２－（３，３，５，５－テトラメチルシクロヘキサ－１－エニル）フェニル〕ピペラジン３１ｍｇを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ： 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.39 (s, 2H), 2.17 (d, J= 1.2Hz, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.62 (t, J= 5.6Hz, 2H), 3.03 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.55 (t, J= 5.6Hz, 2H), 5.50 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd, J= 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.18 (ddd, J= 8.0, 8.0, 2.0Hz, 1H).

これを実施例（４ｇ）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物３１ｍｇを無色

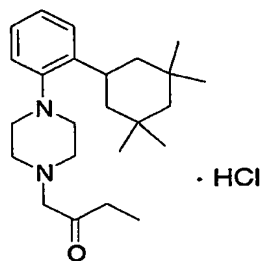
結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 357 ( $MH^+$ ).

【0196】

(実施例25)

5 1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]  
ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩



10 実施例(8b)において製造された1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]ピペラジン(40mg, 0.133mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン33mgを無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

20  $\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.09 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.17-1.34 (m, 4H), 1.40-1.44 (m, 2H), 2.50 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66 (brs, 4H), 2.96 (t,  $J=4.4$ Hz, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.55 (tt,  $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H).

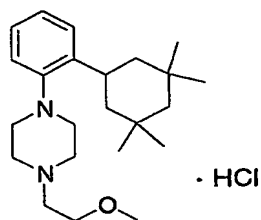
これを実施例(4g)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物33mgを淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

【0197】

(実施例26)

5 1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例(8b)において製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(40mg, 0.133mmol)を出発原料に用いた。

10 2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに2-ブロモエチルメチルエーテルを用い、ジメチルホルムアミドの代わりにアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン37mgを得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.17-1.34 (m, 4H), 1.41-1.45 (m, 2H), 2.65 (t, J= 5.6Hz, 2H), 2.66 (brs, 4H), 2.95 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.51-3.62 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

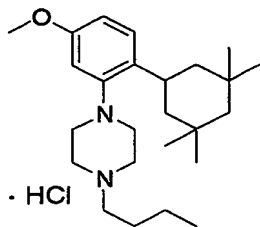
20 これを実施例(4g)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物38mgを無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 359(MH<sup>+</sup>).

【0198】

(実施例27)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

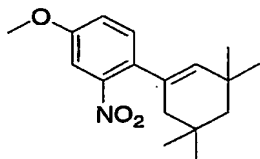


5

【0199】

(27a)

4-メトキシ-2-ニトロ-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン



10

実施例(6d)に従い、2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに実施例(4b)で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1,3,2]ジオキサボロラン(2.7g, 10.3mmol)を用い、実施例(6d)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物2.5gを黄色油状物として得た。

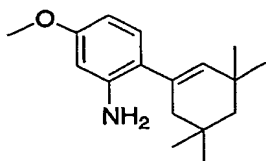
15

【0200】

(27b)

5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン

20

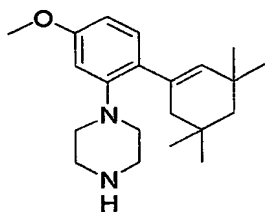


5. 実施例 (27 a) において製造された 4-メトキシ-2-ニトロ-1-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) ベンゼン (2.5 g, 8.6 mmol) を実施例 (6 e) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.2 g を黄色油状物として得た。

【0201】

(27 c)

1-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]ピペラジン



10

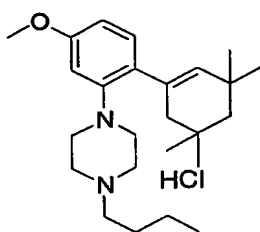
- 実施例 (27 b) において製造された 5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニルアミン (2.2 g, 8.6 mmol) を実施例 (6 f) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 2.0 g を黄色固体として得た。

15

【0202】

(27 d)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]ピペラジン 塩酸塩

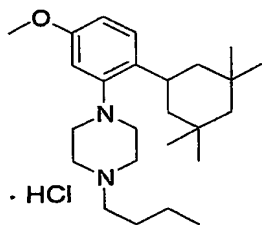


実施例 (27 c) において製造された 1-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (115 mg, 0.35 mmol) を実施例 (6 g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用い実施例 (6 g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 80 mg を淡黄色油状物として得た。

# 【0203】

(27 e)

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



実施例 (27 d) において製造された 1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩 (70 mg, 0.16 mmol) を実施例 (6 h) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 5 mg を淡黄色固体として得た。

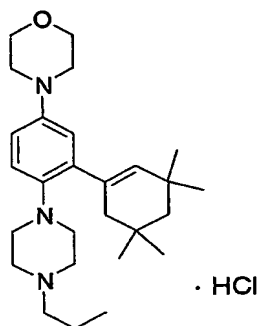
MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

# 【0204】

(実施例 28)



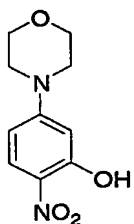
4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テ  
トラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



【0205】

5 (28a)

5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェノール



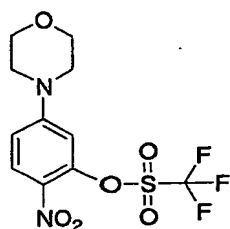
市販の5-フルオロ-2-ニトロフェノール(10g, 63.65mmol)を出発原料に用いた。

10 4-メトキシピペリジン 塩酸塩の代わりにモルホリンを用いて、実施例(7b)と同様に反応させた。反応液に水を加えて析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄後風乾して、標題化合物14.04gを黄色結晶として得た。

【0206】

(28b)

15 トリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル



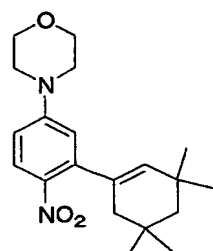
実施例（28a）で製造された5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニル（14.04 g, 62.63 mmol）を出発原料に用いた。

5 これを実施例（7c）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物21.46 gを黄色結晶として得た。

【0207】

（28c）

4-[4-ニトロ-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン



10

実施例（28b）で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル（2 g, 5.6 mmol）を出発原料に用いた。

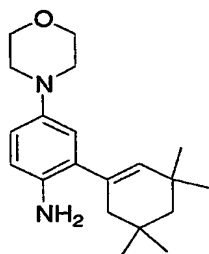
15 2-(4-tert-butylcyclohex-1-en-1-yl)-(4,4,5,5-テトラメチル)-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに実施例（4b）で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1,3,2]ジオキサボロランを用い、溶媒を1,2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒として、実施例（7e）と同様に反応させ、

同様の後処理を行い、標題化合物 1. 7 g を黄色油状物として得た。

【0208】

(28d)

4-モルホリン-4-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ  
 5 -1-エニル) フェニルアミン



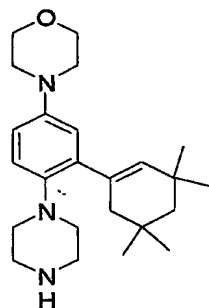
実施例 (28c) で製造された 4-[4-ニトロ-3-(3, 3, 5, 5-テ  
 トラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン (1 g, 2.9 m  
 mol) を出発原料に用いた。

10 反応時間を 15 時間 40 分に変更して、実施例 (6e) と同様に反応させ、同  
 様の後処理を行い、標題化合物 912 mg を黄色油状物として得た。

【0209】

(28e)

4-[4-ピペラジン-1-イル-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
 15 ヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン



実施例 (28d) で製造された 4-モルホリン-4-イル-2-(3, 3, 5

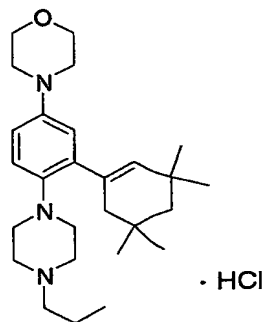
, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニルアミン (910 mg, 2.89 mmol) を出発原料に用いた。

これを実施例 (7 g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 820 mg を淡褐色固体として得た。

5      【0210】

(28f)

4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



10      実施例 (28e) で製造された 4-[4-ピペラジン-1-イル-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン (120 mg, 0.313 mmol) を出発原料に用いた。

ブチルアルデヒドの代わりにプロピオンアルデヒドを用いて、実施例 (4 g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 119 mg を白色固体として得た。

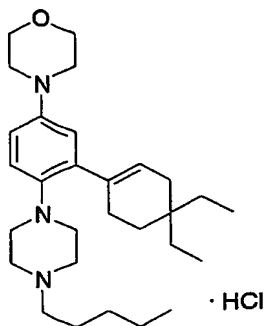
これを実施例 (4 g) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 135 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

20      【0211】

(実施例 29)

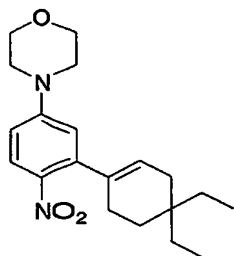
4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



【0212】

5 (29a)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]モルホリン



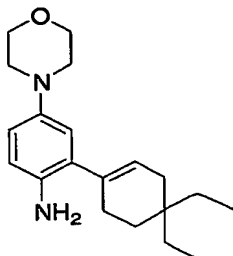
実施例(28b)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸5-モルホリン-4-イル-2-ニトロフェニルエステル(3g, 8.42mmol)を出発原料に用いた。

2-(4-t-ブチル-1-シクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例(6c)で製造した2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロランを用い、溶媒を1,2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒として、実施例(7e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物3.11gを黄色油状物として得た。

【0213】

(29b)

2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニルアミン



5

実施例(29a)で製造された4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ニトロフェニル]モルホリン(3.11g, 9.03mmo1)を出発原料に用いた。

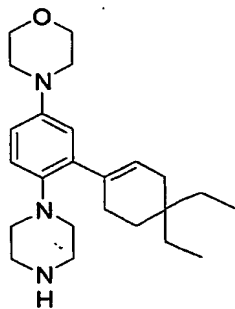
これを実施例(6e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物2.55gを褐色油状物として得た。

10

【0214】

(29c)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン



15

実施例(29b)で製造された2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニルアミン(2.55g, 8.11mmo1)

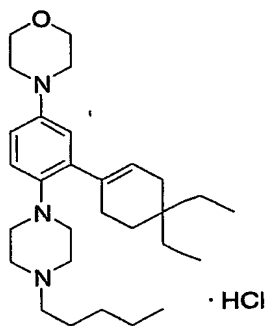
o 1) を出発原料に用いた。

これを実施例 (7 g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 2  
 . 01 g を淡褐色固体として得た。

【0215】

5 (29d)

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジーン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



10 実施例 (29c) において製造された 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジーン-1-イルフェニル]モルホリン (30 mg, 0.0782 mmol) を出発原料に用いた。

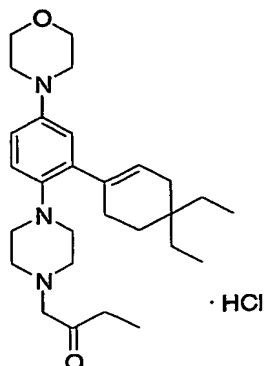
これを実施例 (1f) と同様に反応させ、同様の後処理を行った。さらに実施例 (1f) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 38.9 mg を白色固体として得た。

15 MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

【0216】

(実施例 30)

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジーン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩



実施例（２９ｃ）において製造された 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン（２５０mg, 0.652mmol）を出発原料に用いた。

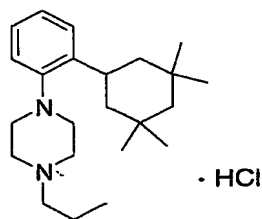
- 5      2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに1-ブロモ-2-ブタノンを用い、実施例（１０b）と同様に反応させ、同様の後処理を行った。さらに実施例（４g）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 320mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

10      【0217】

（実施例 31）

1-プロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



- 15      実施例（８b）において製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン（１２０mg, 0.399mmol）を出



発原料に用いた。

ブチルアルデヒドの代わりにプロピオンアルデヒドを用い、実施例（4 g）と同様に反応させ、同様の処理を行って1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン104 mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.92 (s, 6H), 0.93 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.13 (s, 6H), 1.16-1.35 (m, 4H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.93 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.57 (tt,  $J=12.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H).

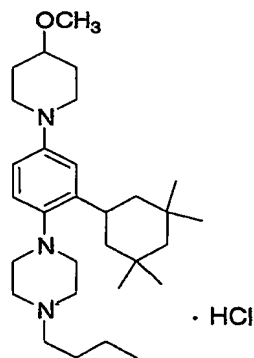
これを実施例（4 g）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物92 mgを無色結晶として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $\text{MH}^+$ ).

【0218】

(実施例32)

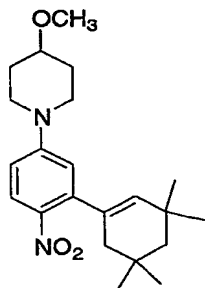
1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0219】

(32a)

4-メトキシ-1-[4-ニトロ-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロ  
ヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン

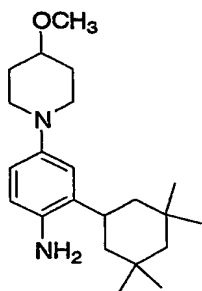


実施例(7c)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 5-(4-メト  
キシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル(3g, 7.81m  
mol)を出発原料に用いた。4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル-(4,  
4,5,5-テトラメチル)-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに実施  
例(4b)で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-  
テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)-[1,3,2]ジオキサボロランを  
10 用い、溶媒を1,2-ジメトキシエタン-水の混合溶媒として、実施例(7e)  
と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物2.89gを黄色油状物と  
して得た。

【0220】

(32b)

15 4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメ  
チルシクロヘキシル)フェニルアミン



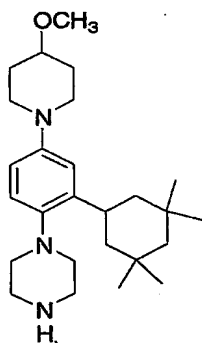
実施例(32a)で製造された4-メトキシ-1-[4-ニトロ-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン(1 g, 2.68 mmol)を出発原料に用いた。

- 5 酢酸エチルの代わりにメタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒を用い、反応時間を18時間40分に変更して、実施例(2c)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物845 mgを淡褐色油状物として得た。

【0221】

(32c)

- 10 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン



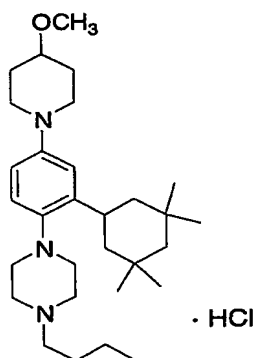
- 15 実施例(32b)で製造された4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(843 mg, 2.45 mmol)を出発原料に用いた。

これを、実施例（7 g）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 596 mg を淡褐色固体として得た。

## 【0222】

(32d)

5 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



10 実施例（32c）で製造された1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン（120 mg, 0.29 mmol）を出発原料に用いた。

これを実施例（4 g）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン130 mgを淡黄色固体として得た。

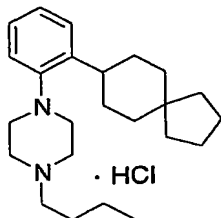
15 これを実施例（4 g）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物143 mgを淡褐色固体として得た。

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

## 【0223】

(実施例33)

20 1-ブチル-4-(2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル)ピペラジン

塩酸塩

【0224】

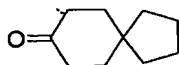
(33a)

5 スピロ [4. 5] デカー 6-エン-8-オン

シクロペンタンカルバルデヒド (10 g, 100 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に、メチルビニルケトン (7.8 g, 110 mmol)、p-トルエンスルホン酸 (1.9 g, 10 mmol) を加え、ディーンスターク装置を用い  
 10 水を除きながら 120℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで空冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 6.0 g を赤色油状物として得た。

15 【0225】

(33b)

スピロ [4. 5] デカン-8-オン

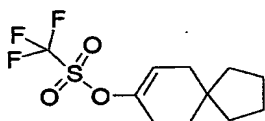
実施例 (33a) において製造されたスピロ [4. 5] デカー 6-エン-8-  
 20 オン (6.0 g, 40 mmol) を用い、実施例 (6a) と同様に反応させ、同

様の処理を行って標題化合物 6. 0 g を赤色油状物として得た。

【0226】

(33c)

トリフルオロメタンスルホン酸 スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルエ  
5 ステル

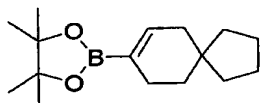


実施例 (33b) において製造されたスピロ [4. 5] デカ-7-オン (7. 0 g, 46 mmol) を用い、実施例 (6b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 3. 7 g を黄色油状物として得た。

10 【0227】

(33d)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イル  
ルー [1, 3, 2] ジオキサボロラン

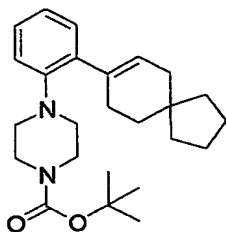


15 実施例 (33c) において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルエステルの (3. 7 g, 40 mmol) を用い、実施例 (6c) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 3. 3 g を淡黄色油状物として得た。

【0228】

20 (33e)

4-(2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジーン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル

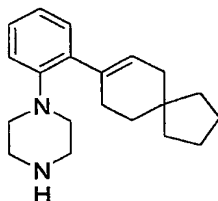


実施例 (33 d) において製造された 4, 4, 5, 5-テトラメチルー 2-ス  
 ピロ [4. 5] デカー 7-エン-8-イル [1, 3, 2] ジオキサボロラン (1. 3 g, 4. 95 mmol) を用い、実施例 (4 e) と同様に反応させ、同様の  
 5 処理を行って標題化合物 1. 0 g を淡黄色油状物として得た。

【0229】

(33 f)

1-(2-スピロ [4. 5] デカー 7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン

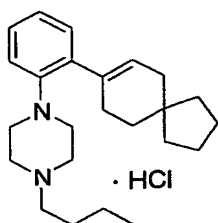


10 実施例 (33 e) において製造された 4-(2-スピロ [4. 5] デカー 7-  
 エン-8-イルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1. 0 g, 2. 5 mmol) を用い、実施例 (4 f) と同様に反応させ、同様の  
 処理を行って標題化合物 0. 6 g を黄色油状物として得た。

【0230】

15 (33 g)

1-ブチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカー 7-エン-8-イルフェニル)  
 ピペラジン 塩酸塩



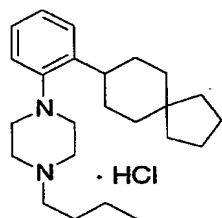
実施例 (33 f) において製造された 1-(2-ethylpiperidin-1-yl)-4-(2-ethylpiperidin-1-yl)-8-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrocyclohepta[b]pyridine (140 mg, 0.47 mmol) を用い、実施例 (4 g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 125 mg を淡黄色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 353 ( $MH^+$ ).

【0231】

(33 h)

1-ethyl-4-(2-ethylpiperidin-1-yl)-8-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrocyclohepta[b]pyridine 塩酸塩



実施例 (33 g) において製造された 1-ethyl-4-(2-ethylpiperidin-1-yl)-8-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrocyclohepta[b]pyridine 塩酸塩 (40 mg, 0.10 mmol) を用い、実施例 (6 h) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 33 mg を淡黄色固体として得た。

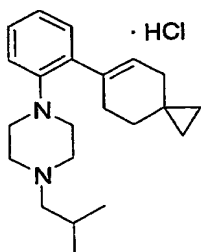
MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+$ ).

【0232】

(実施例 34)



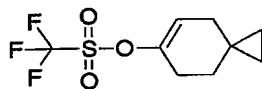
1-イソブチル-4-(2-スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イルフェ  
ニル)ピペラジン 塩酸塩



【0233】

5 (34a)

トリフルオロメタンスルホン酸 スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イル  
エステル

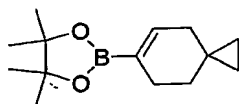


10 4, 4-ジエチルシクロヘキサノンの代わりに、スピロ[2.5]オクタ-  
2-オン (1.71 g, 13.77 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6  
b) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 3.35 g を褐色油状  
物として得た。

【0234】

(34b)

15 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-  
イル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン



20 トリフルオロメタンスルホン酸 4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエ  
ステルの代わりに、実施例 (34a) において製造されたトリフルオロメタン  
スルホン酸スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イルエステル (3.34 g,

1. 03 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6 c) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 2. 35 g を黄色油状物として得た。

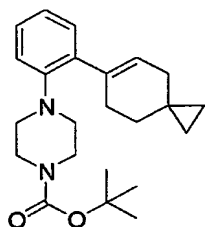
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.25–0.30 (m, 4H), 1.27 (s, 12H), 1.34–1.37 (m, 2H), 1.97–1.99 (m, 2H), 2.19–2.23 (m, 2H), 6.55–6.60 (m, 1H).

【 0 2 3 5 】

( 3 4 c )

4- (2-スピロ [2. 5] オクタ-5-エン-6-イルフェニル) ピペラジン  
-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



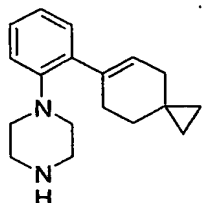
実施例（４ d）において製造された 4-（2-トリフルオロメタンスルホニル  
オキシフェニル）ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（4.12 g  
， 10.03 mmol）を出発原料に用いた。

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) [1, 3, 2] ジオキサボロランの代わりに、実施例 (3 4 b) で製造された 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ [2. 5] オクタ-5-エン-6-イル [1, 3, 2] ジオキサボロラン (2. 3 5 g, 1 0. 0 3 mmol) を用いて、実施例 (4 e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 3. 0 9 g を淡黄色固体として得た。

**【 0 2 3 6 】**

(3 4 d)

1 - (2-スピロ [2. 5] オクタ-5-エン-6-イルフェニル) ピペラジン

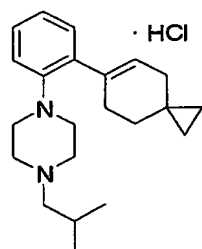


実施例 (34c) において製造された 4-(2-スプロ [2.5] オクター 5-  
 エン-6-イルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.380 g, 1.03 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (4f) と同様  
 5 に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 249 mg を淡褐色油状物として得た。

【0237】

(34e)

1-イソブチル-4-(2-スプロ [2.5] オクター 5-エン-6-イルフェ  
 10 ニル) ピペラジン 塩酸塩



実施例 (34d) で製造した 1-(2-スプロ [2.5] オクター 5-エン-  
 6-イルフェニル) ピペラジン (66 mg, 0.246 mmol) を出発原料に  
 用いた。

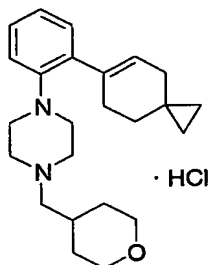
15 テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを用  
 いて、実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 76  
 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 325 (MH<sup>+</sup>).

【0238】

(实施例 3 5)

1- (2-スピロ [2. 5] オクター 5-エン-6-イルフェニル) -4- (テ  
トラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩



5 実施例（34d）で製造した1-（2-スプロ[2.5]オクタ-5-エン-  
6-イルフェニル）ピペラジン（20mg, 0.0745mmol）を出発原料  
に用いた。

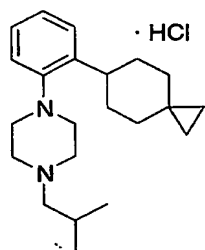
実施例（6 g）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 24.3 m g を無色固体として得た。

10 MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

【0239】

(实施例 36)

1-イソブチル-4-(2-スピロ[2.5]オクタ-6-イルフェニル)ピペ  
ラジン 塩酸塩



実施例（３４e）で製造された１－イソブチル－４－（２－スピロ〔２．５〕オクター５－エン－６－イルフェニル）ピペラジン塩酸塩（２０mg，０．０５５４mmol）を出発原料に用いた。

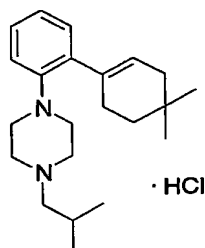
実施例（6 h）と同様に反応させ6時間撹拌した後に、同様の後処理を行い、  
 標題化合物 19 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

【0240】

5 (実施例 37)

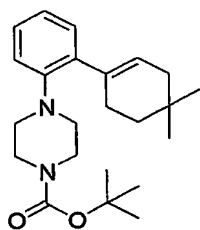
1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-イソ  
 ブチルピペラジン 塩酸塩



【0241】

10 (37 a)

4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジ  
 ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



15 実施例（4 d）において製造された 4-(2-トリフルオロメタンスルホニル  
 オキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（4.1 g,  
 10 mmol）を出発原料に用いた。

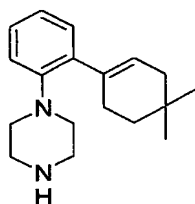
4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロ  
 ヘキサ-1-エニル)[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例（1 b

) で製造された 2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン (2.83 g, 12 mmol) を用いて、実施例 (4 e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 3.29 g を無色固体として得た。

5       【0242】

(37b)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジ  
ン



10       実施例 (37a) において製造された 4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (3.17 g, 8.56 mmol) を出発原料に用いた。

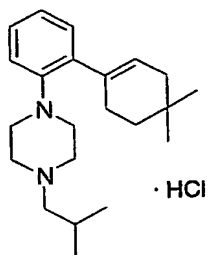
酢酸エチル-ジクロロメタン混合溶媒の代わりにジクロロメタン溶媒を用いて、実施例 (3g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 1.82 g を淡緑色固体として得た。

15

【0243】

(37c)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-イソ  
ブチルピペラジン 塩酸塩



実施例（３７ｂ）において製造された１－〔２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エニル）フェニル〕ピペラジン（２００ｍｇ，０．７４０ｍｍｏｌ）を出発原料に用いた。

- ５ 実施例（３ｈ）と同様に反応させ、同様の後処理を行い、１－〔２－（４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エニル）フェニル〕－４－イソブチルピペラジン ２３０ｍｇ を淡黄色油状物として得た。

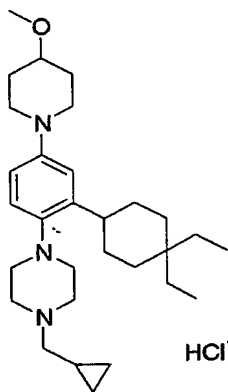
これを実施例（３ｈ）と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 ２５５ｍｇ を無色固体として得た。

１０ MS  $m/e$  (ESI) 327 ( $MH^+$ ).

【０２４４】

（実施例３８）

１－シクロプロピルメチル－４－〔２－（４，４－ジエチルシクロヘキシル）－４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル〕ピペラジン 塩酸塩

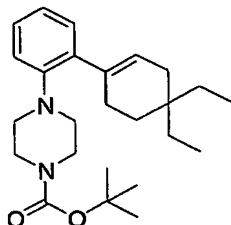


１５

## 【0245】

(38a)

4-〔2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル〕ピペラジ  
ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



5

実施例(4d)において製造された4-(2-トリフルオロメタンスルホニル  
オキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(4.71g  
, 11.5mmol)を出発原料に用いた。

4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロ  
ヘキサ-1-エニル)[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに、実施例(6c  
)で製造された2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4,4,  
5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン(3.7g, 14.0m  
mol)を用いて、実施例(4e)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題  
化合物3.94gを褐色油状物として得た。

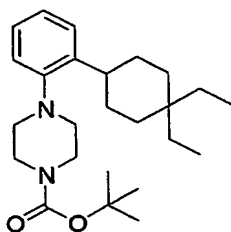
15

## 【0246】

(38b)

4-〔2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル〕ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル





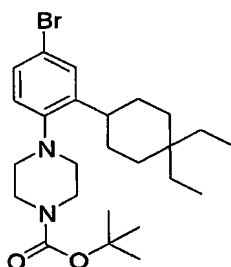
実施例 (38a) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (3.96 g, 9.93 mmol) を出発原料に用いた。

- 5      テトラヒドロフラン-メタノール混合溶媒の代わりに、メタノールのみを溶媒に用いて、実施例 (8a) と同様に反応させ、同様の処理を行った。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 3.79 g を黄色油状物として得た。

【0247】

- 10      (38c)

4-[4-ブロモ-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



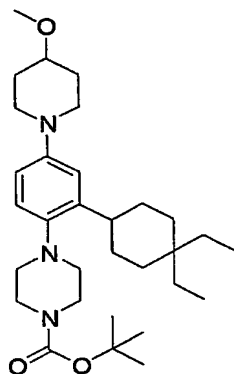
- 15      実施例 (38b) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (3.79 g, 9.46 mmol) を出発原料に用いた。

これを実施例 (3e) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 2.75 g を白色固体として得た。

【0248】

(38d)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



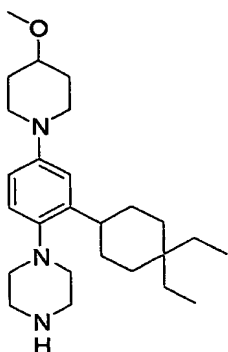
実施例(38c)において製造された4-[4-プロモ-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(900mg, 1.88mmol)をキシレン(10mL)に溶解させた。その混合液に実施例(7a)において製造された4-メトキシピペリジン 塩酸塩(430mg, 2.84mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(810mg, 8.43mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(340mg, 1.17mmol)、および酢酸パラジウム(II)(105mg, 0.47mmol)を加え、窒素雰囲気下、外温100℃で1時間攪拌した。

続いて実施例(3f)と同様の後処理を行い、標題化合物413mgを淡赤色固体として得た。

【0249】

(38e)

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン



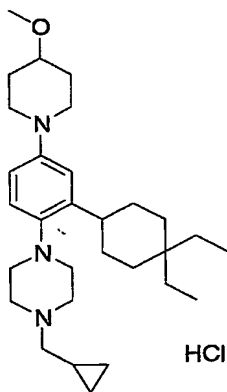
実施例（３８ｄ）において製造された４－〔２－（４，４－ジエチルシクロヘキシル）－４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル〕ピペラジン－１－カルボン酸ｔ－ブチルエステル（４１３ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）を出発原料として用いた。

これを実施例（８ｂ）と同様に反応させ、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の代わりに炭酸カリウムを用いて同様の処理を行い、標題化合物２８３ｍｇを白色固体として得た。

【０２５０】

（３８ｆ）

１－シクロプロピルメチル－４－〔２－（４，４－ジエチルシクロヘキシル）－４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）フェニル〕ピペラジン 塩酸塩



実施例 (38e) において製造された 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン (50mg, 0.121mmol) を出発原料として用いた。

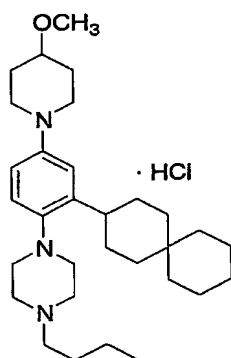
これを実施例 (9) と同様に反応させ、同様の処理を行った。さらに実施例 (9) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 60mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

# 【0251】

(実施例 39)

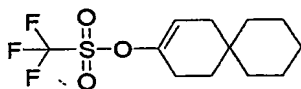
1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデカー-3-イルフェニル]ピペラジン



# 【0252】

(39a)

トリフルオロメタンスルホン酸スピロ [5. 5] ウンデカー-2-エン-3-イル  
エステル



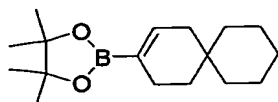
4,4-ジエチルシクロヘキサノンの代わりに、スピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン (15g, 90.2mmol) を出発原料に用いて、実施例 (6b) と同様に反応させ、同様の処理を行って、標題化合物 20.9g を褐色油状物と

して得た。

【0253】

(39b)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-  
5 イル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン

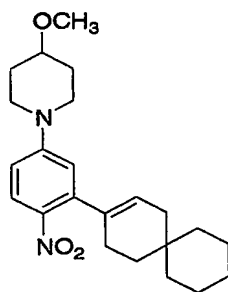


トリフルオロメタンスルホン酸4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニルエ  
ステルの代わりに、実施例(39a)において製造されたトリフルオロメタンス  
10 ルホン酸スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルエステル(10 g, 3  
3.5 mmol)を出発原料に用いて、実施例(6c)と同様に反応させ、同様の  
処理を行って、標題化合物7.64 gを黄色固体として得た。

【0254】

(39c)

4-メトキシ-1-(4-ニトロ-3-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-  
15 3-イル-フェニル)ピペリジン



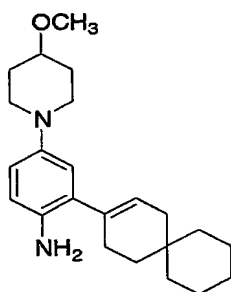
実施例(7c)において製造されたトリフルオロメタンスルホン酸5-(4-  
メトキシピペリジン-1-イル)-2-ニトロフェニルエステル(2.0 g, 5  
10 .43 mmol)を出発原料に用いた。4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニ  
ル-(4, 4, 5, 5-テトラメチル)-[1, 3, 2]ジオキサボロランの代わ

りに、実施例（３９ｂ）で製造された４，４，５，５－テトラメチルー２－スピロ  
ロ〔５．５〕ウンデカー２－エン－３－イル－〔１，３，２〕ジオキサボロラン  
（１．６５ｇ，５．９７ｍｍｏｌ）を用い、実施例（７ｅ）と同様に反応させ、  
同様の処理を行って標題化合物 ２．３３１ｇを橙色油状物として得た。

5       【０２５５】

（３９ｄ）

４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－スピロ〔５．５〕ウンデカー  
２－エン－３－イル）フェニルアミン

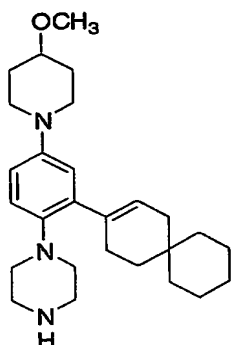


10       実施例（３９ｃ）で製造された４－メトキシ－１－（４－ニトロ－３－スピロ  
〔５．５〕ウンデカー２－エン－３－イル－フェニル）ピペリジン（２．３３１  
ｇ，６．０６ｍｍｏｌ）を出発原料に用いて、実施例（６ｅ）と同様に反応させ  
，同様の処理を行って標題化合物 １．７９ｇを黄色油状物として得た。

      【０２５６】

15       （３９ｅ）

１－〔４－（４－メトキシピペリジン－１－イル）－２－スピロ〔５．５〕ウンデ  
カー２－エン－３－イル－フェニル〕ピペラジン

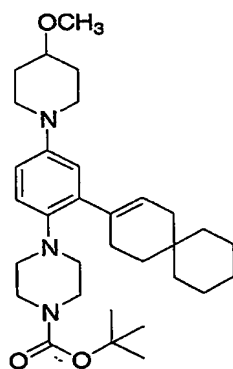


実施例 (39 d) で製造された 4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) -  
2-スプロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イル) フェニルアミン (1. 7  
9 g, 5. 03 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (7 g) と同様に反応さ  
5 せ、同様の処理を行って標題化合物 1. 071 g を淡黄色固体として得た。

# 【0257】

(39 f)

4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-スプロ [5. 5] ウンデ  
カー 2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
10 テル



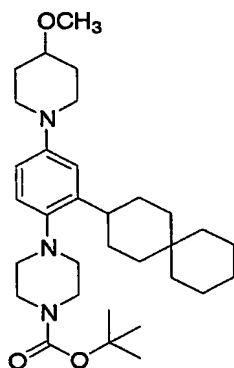
実施例 (39 e) で製造された 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
) -2-スプロ [5. 5] ウンデカー 2-エン-3-イル-フェニル] ピペラジン  
(450 mg, 1. 062 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (3 d) と同

様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 524 mg を無色固体として得た。

【0258】

(39g)

5 4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデ  
カー3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



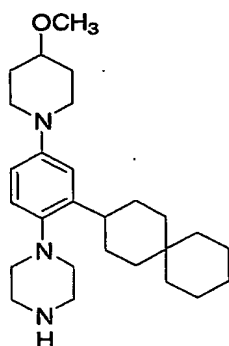
実施例(39f)で製造された4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
(39g) )-2-スピロ[5.5]ウンデカー2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン-  
10 1-カルボン酸 t-ブチルエステル (524 mg, 1.0 mmol) を出発原料  
に用いた。メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の代わりに、メタノール  
、テトラヒドロフラン、および酢酸エチルの混合溶媒を用い、実施例(8a)と  
同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 517 mg を無色固体として得  
た。

15 【0259】

(39h)

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデ  
カー3-イルフェニル]ピペラジン



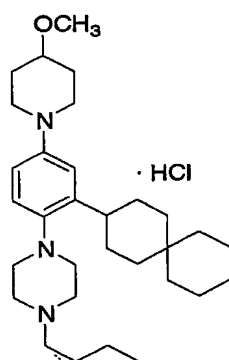


実施例 (39 g) で製造された 4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
)-2-スプロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル (517 mg, 0.983 mmol) を出発原料に用い  
て、実施例 (8 b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 367 m  
g を淡黄色固体として得た。

【0260】

(39 i)

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スプロ[5  
5]ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (39 h) で製造された 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
)-2-スプロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン (50 mg, 0  
.117 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (7 h) と同様に反応させ、同

様の処理を行って1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル]ピペラジン23mgを無色固体として得た。

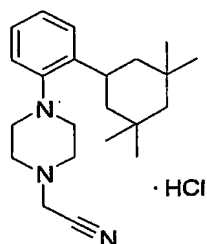
これを実施例(7h)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物28mgを無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

【0261】

(実施例40)

{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル} アセトニトリル 塩酸塩



実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(40mg, 0.133mmol)を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりにプロモアセトニトリルを用いて、実施例(10b)と同様に反応させ、同様の後処理をした。

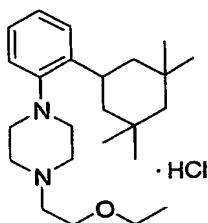
続いて、ここで得られた生成物を実施例(10b)と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物28mgを無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 340(MH<sup>+</sup>).

【0262】

(実施例41)

1-(2-エトキシエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシク

ロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 (8 b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (40 mg, 0.133 mmol) を出発原料に用いた。

2-クロロ-N-エチルアセトアミドの代わりに 2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて、実施例 (10 b) と同様に反応させ、同様の後処理をした。

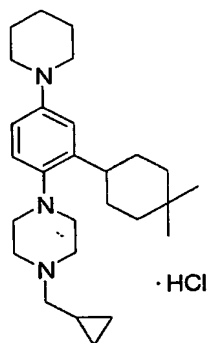
続いて、ここで得られた生成物を実施例 (10 b) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 34 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

【0263】

(実施例 42)

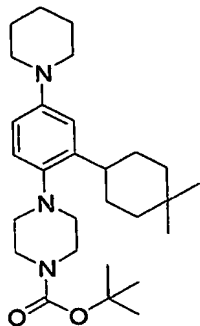
1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩



【0264】

(42a)

4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル



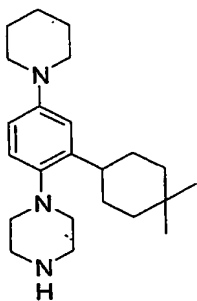
5 実施例(3e)で製造された4-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(800mg, 1.77mmol)を出発原料に用いた。

モルホリンの代わりに、ピペリジンを用いて実施例(3f)と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物597mgを無色固体として得た。

10 【0265】

(42b)

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン



15 実施例(42a)において製造された4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t

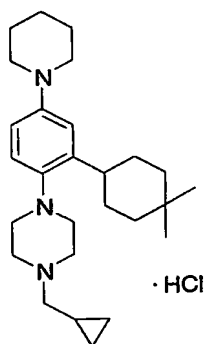
ーブチルエステル (597 mg, 1.31 mmol) を出発原料に用いた。

実施例 (3 g) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、標題化合物 419 mg を無色固体として得た。

【0266】

5 (42c)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-  
4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩



10 実施例 (42b) において製造された 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン (50 mg, 0.141 mmol) を出発原料に用いた。

イソブチルアルデヒドの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを用いて、実施例 (3h) と同様に反応させ、同様の後処理をした。

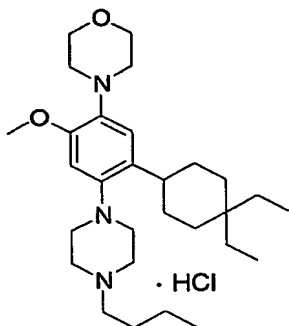
15 続いて、ここで得られた生成物を実施例 (3h) と同様の方法で塩酸塩化して標題化合物 65 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

【0267】

(実施例 43)

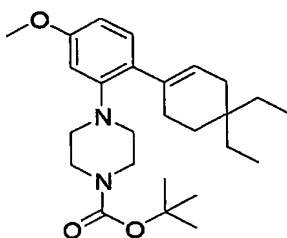
20 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシフェニル]-モルホリン 塩酸塩



【0268】

(43a)

4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -5-メトキシフェ  
 5 ニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

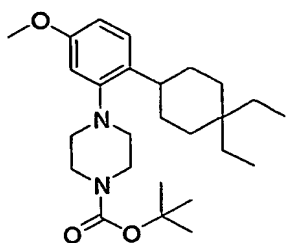


実施例 (6 f) で製造された 1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1  
 -エニル) -5-メトキシフェニル] ピペラジン (0.9 g, 2.7 mmol)  
 を用いて、実施例 (3 d) に従い、溶媒としてジクロロメタンの代わりにテトラ  
 10 ヒドロフランを用い、実施例 (3 d) と同様に反応させ、同様の処理を行って標  
 題化合物 0.96 g を淡黄色油状物として得た。

【0269】

(43b)

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -5-メトキシフェニル] ピペ  
 15 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

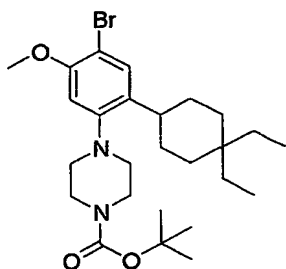


実施例（４３ａ）において製造された４－〔２－（４，４－ジエチルシクロヘキサー１－エニル）－５－メトキシフェニル〕ピペラジーン１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（０．９６ｇ，　２．２ｍｍｏｌ）を用い、メタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒の代わりにメタノールを用い、実施例（８ａ）と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物０．９５ｇを淡黄色油状物として得た。

【０２７０】

（４３ｃ）

４－〔４－ブromo－２－（４，４－ジエチルシクロヘキシル）－５－メトキシフェニル〕ピペラジーン１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル



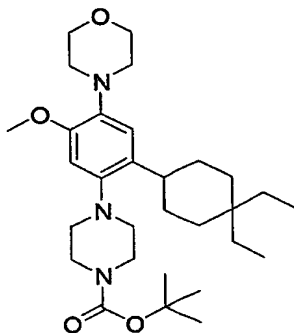
実施例（４３ｂ）において製造された１－〔２－（４，４－ジエチルシクロヘキシル）－５－メトキシフェニル〕ピペラジーン１－カルボン酸　ｔ－ブチルエステル（０．９ｇ，　２．０８ｍｍｏｌ）を原料に用い、実施例（３ｅ）に従い、メタノールの代わりにアセトニトリルを用い、臭素の代わりにＮ－ブromocyclohexanecarboxylic acid imideを用い、実施例（３ｅ）と同様に反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、同様の処理を行って標題化合物

0.41 g を淡黄色油状物として得た。

【0271】

(43d)

4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-モルホリノ-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



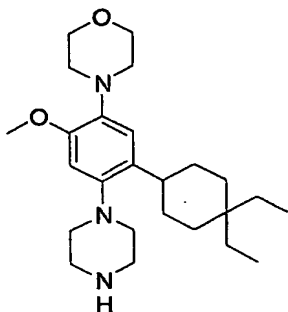
実施例(43c)において製造された4-[4-プロモ-2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(200 mg, 0.39 mmol)を出発原料に用い、実施例(3f)に従い、トリ-t-ブチルホスホニウム テトラフルオロボレートの代わりにトリ-t-ブチルホスフィンを用いて実施例(3f)と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物80 mgを黄色油状物として得た。

【0272】

(43e)

4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン



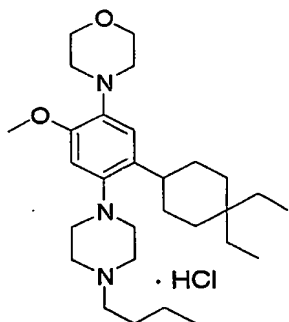


実施例 (43d) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-モルホリノ-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (80mg, 0.2mmol) を出発原料に用い、実施例 (8b) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 40mg を黄色固体として得た。

## 【0273】

(43f)

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシフェニル]-モルホリン 塩酸塩



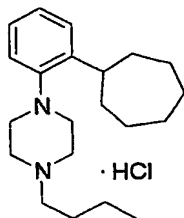
実施例 (43e) において製造された 4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-ピペラジン-1-イルフェニル]モルホリン (20mg, 0.048mmol) を実施例 (6g) に従い、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用い実施例 (6g) と同様に反応させ、同様の処理を行って標題化合物 11mg を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 472(MH<sup>+</sup>).

【0274】

(実施例44)

1-ブチル-4-(2-シクロヘプチルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

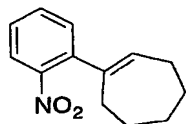


5

【0275】

(44a)

1-(2-ニトロフェニル)シクロヘプテン



10

トリフルオロメタンスルホン酸シクロペンター1-エニルエステル (2.50 g, 10.2 mmol)、2-ニトロフェニルボロン酸 (2.04 g, 12.2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (612 mg, 0.53 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (10.2 mL)、トルエン (32 mL) およびエタノール (16 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温90℃で2時間30分撹拌した。

15

反応液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで2回抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、淡黄色油状物の標題化合物 1.937 g を得た。

20

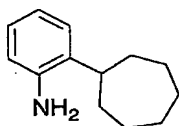
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.55-1.67 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.42-2.44 (m, 2H), 5.83 (t,  $J$ = 6.4Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$ = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$ = 8.0, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$ = 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$ = 8.0, 1.2Hz, 1H).

5       【0276】

(44b)

2-シクロヘプチルフェニルアミン



10       実施例(44a)で製造された1-(2-ニトロフェニル)シクロヘプテン(1.00g, 4.61mmol)、10%パラジウムカーボン(300mg, 含水)およびメタノール(130mL)の混合物を、水素ガス雰囲気下、常圧室温で21時間攪拌した。反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、淡橙色油状物の標題化合物539mgを得た。

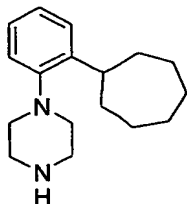
15       <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.49-1.78 (m, 8H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.61 (brs, 2H), 6.67 (dd,  $J$ = 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$ = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.99 (ddd,  $J$ = 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$ = 7.6Hz, 1H).

      【0277】

20       (44c)

1-(2-シクロヘプチルフェニル)ピペラジン



実施例 (44b) で製造された 2-シクロヘプチルフェニルアミン (539 mg, 2.85 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン (7 mL) 溶液に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (610 mg, 3.42 mmol) を加え、窒素雰囲気下、外温 200℃ で撹拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応系中の塩化水素ガスを除去した。この操作を数回繰り返した。8 時間後に、室温まで空冷した。反応液に炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルおよびメタノールを加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して標題化合物 540 mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

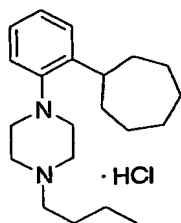
δ: 1.50-1.84 (m, 12H), 2.82-2.84 (m, 4H), 3.01-3.03 (m, 4H), 3.28 (tt, J= 10.0, 2.8Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.12 (ddd, J= 8.4, 6.8, 1.6Hz, 1H), 7.20 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

NH の 1H は特定できなかった。

【0278】

(44d)

1-ブチル-4-(2-シクロヘプチルフェニル) ピペラジン 塩酸塩



実施例 (44c) で製造された 1-(2-シクロヘプチルフェニル) ピペラジン (25mg, 0.0967mmol) とテトラヒドロフラン (1mL) の混合物に、ブチルアルデヒド (0.011mL, 0.126mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (26.6mg, 0.126mmol) および酢酸 (0.011mL, 0.183mmol) を加え、室温で19時間30分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して1-ブチル-4-(2-シクロヘプチルフェニル) ピペラジン 26.7mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.49-1.84 (m, 14H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.89-2.92 (m, 4H), 3.27 (tt,  $J=10.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 7.21 (dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

これをジクロロメタン (1mL) に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0425mL, 0.17mmol) を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え固化させ、超音波処理により粉碎した。この固体を濾取した後、減圧乾燥し、無色固体の標題化合物 28.5mg を得た。

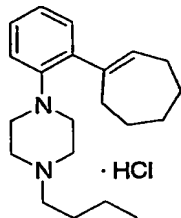
MS  $m/e$  (ESI) 315 ( $\text{MH}^+$ ).

【0279】

(実施例 45)

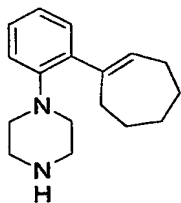
1-ブチル-4-(2-シクロヘプター-1-エニルフェニル) ピペラジン 塩酸

塩



【0280】

(45a)

5 1-(2-シクロヘプター1-エニルフェニル)ピペラジン

2-シクロヘプター1-エニルフェニルアミン (617 mg, 3.29 mmol) の1, 2-ジクロロベンゼン (8 mL) 溶液に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (705 mg, 3.95 mmol) を加え、窒素雰囲気下、外温 200℃で攪拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応系中の塩化水素ガスを除去した。この操作を数回繰り返した。5時間後に、反応液を室温まで空冷し、その反応液に炭酸カリウム水溶液、酢酸エチル及びメタノールを加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して標題化合物 387 mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.54-1.63 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.92-3.01 (m, 8H), 5.85 (t, J = 6.4Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.09 (ddd,

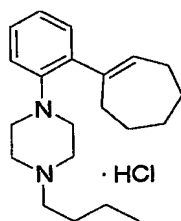
$J = 7.6, 1.6, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.20$  (ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ).

NHの1Hは特定できなかった。

【0281】

(45b)

5 1-ブチル-4-(2-シクロヘプター1-エニルフェニル)ピペラジン 塩酸塩



実施例(45a)で製造された1-(2-シクロヘプター1-エニルフェニル)ピペラジン(20mg, 0.0780mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、ブチルアルデヒド(0.009mL, 0.1014mmol)、トリ  
10 アセトキシ水素化ほう素ナトリウム(21.5mg, 0.1014mmol)および酢酸(0.009mL, 0.1482mmol)を加え、室温で23時間10分撹拌した。

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を濃縮し得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、1-ブチル-4-(2-シクロヘプ  
15 -1-エニルフェニル)ピペラジン19mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.94 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (tq,  $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.48-1.61 (m, 8H),  
1.78-1.84 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 4H),  
20 3.03 (brs, 4H), 5.85 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 7.6,$   
1.6Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 8.8, 7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.

0.304 mL, 0.1216 mmol) を加えた。

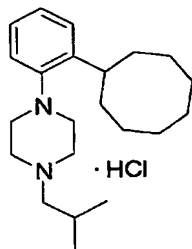
この溶液を窒素ガスの吹きつけにより濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え固化させた。次いでこの固体を超音波処理により粉碎して、上澄みのジエチルエーテル溶液を除去した。これを減圧乾燥し、無色固体の標題化合物 20.3 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 313 ( $MH^+$ ).

【0282】

(実施例 46)

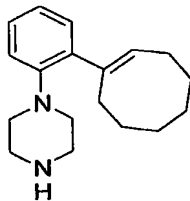
1-(2-シクロオクチルフェニル)-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩



【0283】

(46a)

1-(2-シクロオクター-1-エニルフェニル)ピペラジン



2-シクロオクター-1-エニルフェニルアミン (140 mg, 0.695 mmol) の 1, 2-ジクロロベンゼン (2 mL) 溶液に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩 (149 mg, 0.835 mmol) を加え、窒素雰囲気下、外温 200℃ で攪拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応系中の塩化水素ガスを除去した。この操作を数回繰り返した。9 時間後に、室温ま



で空冷した。反応液に炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルおよびメタノールを加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して標題化合物100 mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

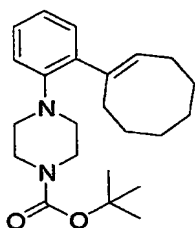
$\delta$ : 1.35-1.77 (m, 8H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 8H), 5.63 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (ddd,  $J = 7.6, 7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0284】

(46b)

4-(2-シクロオクター1-エニルフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(46a)で製造された1-(2-シクロオクター1-エニルフェニル)ピペラジン(100mg, 0.37mmol)をジクロロメタン(2.3mL)に溶解させ、そこに二炭酸ジ t-ブチル(96.9mg, 0.444mmol)とトリエチルアミン(0.0645mL, 0.463mmol)を加え、室温下13時間攪拌した。さらにそこに二炭酸ジ t-ブチル(15mg, 0.0687mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(10mg, 0.0819mmol)を加え、さらに室温下30分間攪拌した。

反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えて、ジクロロメタンで2回抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物128mgを淡黄色油状物として得た。

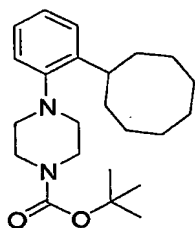
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.35-1.70 (m, 17H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 4H), 3.47-3.50 (m, 4H), 5.62 (t, J= 8.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 6.96 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.21 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.6Hz, 1H).

【0285】

(46c)

4-(2-シクロオクチルフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(46b)で製造された4-(2-シクロオクター1-エニルフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(128mg, 0.345mmol)、10%パラジウムカーボン(50mg, 含水)およびメタノール(8mL)の混合物を、水素ガス雰囲気下、室温常圧で3時間攪拌した。

反応液を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に新たに10%パラジウムカーボン(130mg, 含水)とメタノール(5mL)ーテトラヒドロフラン(3mL)の混合溶液を加え、4~5気圧の水素ガス雰囲気下、室温でさら

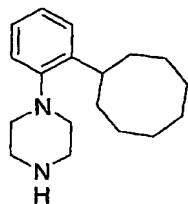
に1時間30分撹拌した。

反応液を濾過して得た濾液を減圧下濃縮して、標題化合物の粗生成物を淡黄色油状物として得た。これを精製することなく次の反応で用いた。

【0286】

5 (46d)

1-(2-シクロオクチルフェニル) ピペラジン



実施例(46c)で製造された4-(2-シクロオクチルフェニル)ピペラジン  
ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの粗生成物、1, 2-ジクロロエタン (2 mL) および水 (0.2 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.500 mL、6.490 mmol) 加え、室温で5時間30分撹拌した。その混合物に、炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にした。次いでここに酢酸エチルを加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 75 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

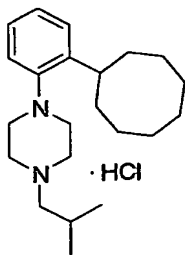
δ: 1.55-1.72 (m, 14H), 2.83-2.85 (m, 4H), 3.02-3.05 (m, 4H), 3.48-3.54 (m, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.19 (dd, J= 7.6, 4.4Hz, 1H).

20 NHの1Hは特定できなかった。

【0287】

(46e)

1-(2-シクロオクチルフェニル) -4-イソブチルピペラジン 塩酸塩



実施例（４６ｄ）で製造された１－（２－シクロオクチルフェニル）ピペラジン（７ｍｇ，０．０２５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液に、イソブチルアルデヒド（２．４ｍｇ，０．０３３４ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（７．１ｍｇ，０．０３３４ｍｍｏｌ）および酢酸（０．００２８ｍＬ，０．０４４８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１７時間１０分撹拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで３回抽出した。得られた有機層を濃縮して得た残渣を、ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して１－（２－シクロオクチルフェニル）－４－イソブチルピペラジン４．３ｍｇを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.93 (d,  $J$  = 6.8Hz, 6H), 1.46-1.88 (m, 15H), 2.16 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (brs, 4H), 2.88-2.90 (m, 4H), 3.46-3.52 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 3H), 7.18 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6Hz, 1H).

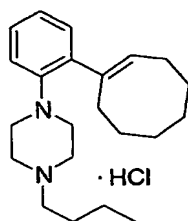
これをジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、４Ｎ塩化水素酢酸エチル溶液（０．００６６ｍＬ，０．０２６２ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、次いで超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得られた残渣固体を減圧乾燥することにより、標題化合物４．４ｍｇを無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 329 ( $\text{MH}^+$ ).

【０２８８】

（実施例４７）

1-ブチル-4-(2-シクロオクター-1-エニルフェニル)ピペラジン 塩酸  
塩



実施例(46a)で製造された1-(2-シクロオクター-1-エニルフェニル)  
 5 )ピペラジン(11mg, 0.0407mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、ブチルアルデヒド(0.0047mL, 0.0529mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(11.2mg, 0.0529mmol)および酢酸(0.0044mL, 0.0773mmol)を加え、室温で14時間20分攪拌した。その反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を濃縮し得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して1-ブチル-4-(2-シクロオクター-1-エニルフェニル)ピペラジン9.9mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 15 δ: 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.30-1.62 (m, 12H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.35-2.39 (m, 2H), 2.54 (brs, 4H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.07 (brs, 4H), 5.63 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.07 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=8.8, 7.6, 2.0Hz, 1H).

これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.015mL, 0.0606mmol)を加えた。  
 20

この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た残渣固

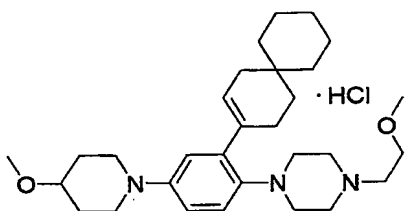
体を減圧乾燥して、淡褐色固体の標題化合物 10.9 mg を得た。

MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

【0289】

(実施例 48)

5 1-(2-メトキシエチル)-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン  
塩酸塩



10 実施例(39e)で製造された1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
 -2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジン(20 mg, 0.0472 mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル(0.0049 mL, 0.0519 mmol)、炭酸カリウム(11.1 mg, 0.0803 mmol) およびアセトニトリル(1 mL)の混合物を、外温80℃で5時間攪拌した。その反応混合物に酢酸エチルおよび飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで  
 15 3回抽出した。分取した有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製後、1-(2-メトキシエチル)-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル]ピペラジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20 δ: 1.33-1.56 (m, 10H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.94-2.05 (m, 4H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.56 (brs, 4H), 2.60 (t, J= 5.6Hz, 2H), 2.82 (ddd, J= 12.8, 10.0, 2.8Hz, 2H), 2.95 (brs, 4H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.53 (t, J= 5.6Hz, 2H), 5.58 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.70 (d, J= 3.2Hz,

1H), 6.75 (dd, J= 8.8, 3.2Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8.8Hz, 1H).

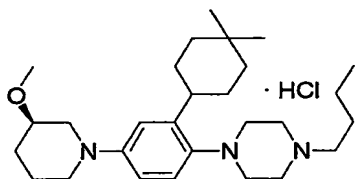
これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0236 mL, 0.0944 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、次いでその固体を超音波処理にて粉砕した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た残渣固体を減圧乾燥して、淡黄色固体の標題化合物 16.8 mg を得た。

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

【0290】

(実施例 49)

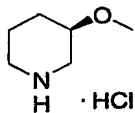
10 (R) - 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0291】

(49a)

15 (R) - 3-メトキシピペリジン 塩酸塩



(R) - 3-ヒドロキシピペリジン (2.709 g, 19.7 mmol)、二炭酸ジ t-ブチル (4.04 g, 31.5 mmol)、ジクロロメタン (8 mL)、トリエチルアミン (5.76 mL, 41.34 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (241 mg, 1.97 mmol) の混合物を、室温下 4 時間 20 分攪拌した。反応液に二炭酸ジ t-ブチル (1.516 g, 11.82 mmol)

5 )、トリエチルアミン (1.91 mL, 11.82 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (120 mg, 0.985 mmol) を追加し、さらに室温にて4日間攪拌した。この反応混合物に、塩化アンモニウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで2回抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮し、(R)-3-ヒドロキシ  
シピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの粗生成物を得た。

10 続いて、水素化ナトリウムの60%油状懸濁物 (1.18 g, 29.55 mmol) に、無水テトラヒドロフラン (82 mL) -ジメチルホルムアミド (33 mL) の混合溶媒の一部を加え、窒素雰囲気下、外温0℃に冷却し攪拌した。ここに、(R)-3-メトキシシピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの粗生成物を、先程の無水テトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド混合溶液の残分に溶かしてから、ゆっくりと加えた。同条件下で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (1.84 mL, 27.55 mmol) をこの反応混合物へ加えた。それを、ゆっくりと室温に昇温して13時間攪拌した。反応混合物に氷と飽和塩化アンモニウム水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナ  
15 トリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮し、(R)-3-メトキシシピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルの粗生成物を得た。この粗生成物に酢酸エチル (30 mL) を加え外温0℃に冷却し攪拌した。続いて4N塩化水素酢酸エチル溶液 (147.8 mL, 591 mmol) を徐々に加え室温  
20 まで昇温した。4時間攪拌後、当該混合物を濃縮し、減圧下乾燥して、標題化合物の粗生成物4.311 gを褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.63-1.75 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H).

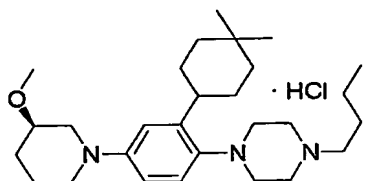
25 NHの1Hは特定できなかった。

【0292】



(49b)

(R) - 1 - プチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン 塩酸塩



- 5 実施例 (21c) で製造された 1 - [ 4 - ブロモ - 2 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) フェニル ] - 4 - プチルピペラジン ( 37.4 mg, 0.0918 mmol )、実施例 (49a) で製造した (R) - 3 - メトキシピペリジン 塩酸塩 ( 16.7 mg, 0.110 mmol )、リン酸三カリウム ( 170 mg, 0.801 mmol )、酢酸パラジウム (II) ( 8.2 mg, 0.0365 mmol )、トリ - t - プチルホスホニウムテトラフルオロボレート ( 32 mg, 0.110 mmol ) およびキシレン ( 1.5 mL ) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 100℃ で 4 時間 30 分攪拌した。その混合物を、室温まで空冷した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製して、(R) - 1 - プチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン 24 mg を無色油状物として得た。
- 10
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 0.94 (t, J = 7.6Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.22-1.72 (m, 14H), 1.82-1.86 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.58 (brs, 4H), 2.66 (dd, J = 11.6, 8.4Hz, 1H), 2.74 (ddd, J = 11.2, 11.2, 2.8Hz, 1H), 2.82-2.88 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 4H), 3.60 (dd, J = 11.6, 3.6Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8Hz, 1H).
- 20

これをジクロロメタン（1 mL）に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液（0.0273 mL, 0.109 mmol）を加えた。

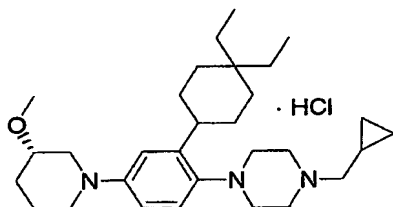
この溶液を濃縮して得られた残渣に、ジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理し粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た固体を減圧乾燥し、無色固体の標題化合物 24.2 mg を得た。

MS m/e 442 (ESI) ( $MH^+$ ).

【0293】

（実施例 50）

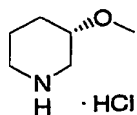
10 (S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン 塩酸塩



【0294】

（50a）

15 (S) - 3 - メトキシピペリジン 塩酸塩



（S） - 3 - ヒドロキシピペリジン（2 g, 14.5 mmol）を出発原料に用い、実施例（49a）と同様の条件および手順で反応を行った。さらに同様の後処理を行い、標題化合物の粗生成物 3.237 g を橙色油状物として得た。

20  $^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.63-1.77 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.99-3.22 (m,

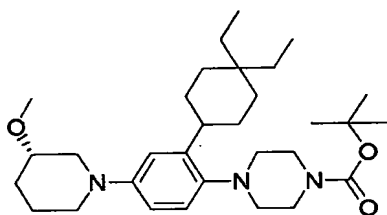
3H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0295】

(50b)

5 (S)-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシ  
ピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエス  
テル



10 実施例(38c)で製造した4-[4-ブromo-2-(4,4-ジエチルシク  
 ロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(15  
 3mg, 0.32mmol)、実施例(50a)で製造した(S)-3-メトキシ  
 ピペリジン 塩酸塩(72.8mg, 0.48mmol)、ナトリウムt-ブトキ  
 シド(200mg, 2.08mmol)、酢酸パラジウム(II)(14.4mg  
 , 0.064mmol)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート  
 15 (57.7mg, 0.192mmol)およびキシレン(4mL)の混合物を窒  
 素雰囲気下、外温100℃で6時間10分攪拌した。その反応混合物に、ナトリ  
 ウムt-ブトキシド(100mg, 1.04mmol)、酢酸パラジウム(II)  
 (7.2mg, 0.032mmol)およびトリ-t-ブチルホスホニウムテト  
 ラフルオロボレート(27.9mg, 0.096mmol)を追加し、窒素雰  
 20 気下、外温100℃でさらに1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで空冷し  
 た後、その混合物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘ  
 キサン)で精製して、標題化合物59mgを褐色油状物として得た。

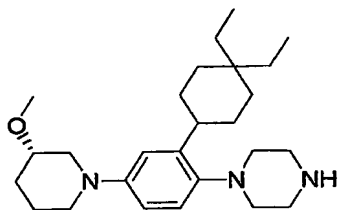
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 0.79 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.81 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.14-1.71 (m, 23H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 10H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 5H), 3.57-3.62 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J=8.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

5       【0296】

(50c)

(S)-1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシ  
ピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン



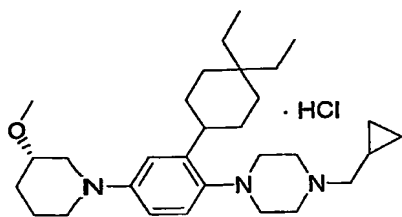
10       実施例(50b)で製造された(S)-4-[2-(4,4-ジエチルシクロ  
ヘキシル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン  
-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(59mg, 0.1148mmol)をジ  
クロロメタン(0.7mL)-水(1滴)の混合溶媒に溶かした。そこにトリフ  
ルオロ酢酸(0.177mL, 2.296mmol)を加え、同条件下15時間  
15       20分撹拌した。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にした。これ  
を酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を減圧下濃縮し、(S)-1-[2-(  
4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル  
)フェニル]ピペラジンの粗生成物を褐色油状物として得た。これを精製するこ  
となく次反応に用いた。

20       【0297】

(50d)

(S)-1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキ  
シル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩

## 酸塩



実施例 (50c) で製造された (S) - 1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロ  
ヘキシル) - 4 - (3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] ピペラジン  
5 の粗生成物のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、シクロプロパンカルバルデ  
ヒド (0.0056 mL, 0.07462 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう  
素ナトリウム (16 mg, 0.07462 mmol) および酢酸 (0.0062  
mL, 0.1091 mmol) を加え、室温下 5 時間攪拌した。

反応後、この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3  
10 回抽出した。分取した有機層を濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して (S) - 1 - シクロプロ  
ピルメチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (3 - メ  
トキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] ピペラジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

15  $\delta$ : 0.23-0.27 (m, 2H), 0.52-0.57 (m, 2H), 0.79 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 0.81 (t,  
 $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 0.86-0.97 (m, 1H), 1.14-1.72 (m, 14H), 1.84-1.91 (m, 1H),  
2.04-2.10 (m, 1H), 2.33 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.63-2.77 (m, 6H), 2.84-2.99 (m,  
5H), 3.33-3.45 (m, 5H), 3.58-3.62 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.85  
(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

20 これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.  
0287 mL, 0.1148 mmol) を加えた。この溶液を濃縮して得た残  
渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みの  
ジエチルエーテル溶液を除去して得た固体を減圧乾燥し、褐色固体の標題化合物

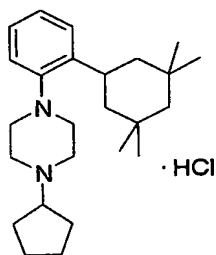
17. 5 mg を得た。

MS m/e 468 (ESI) ( $MH^+$ ).

【0298】

(実施例 51)

5 1-シクロペンチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (25 mg, 0.0832 mmol)、シクロペンタノン (9.1 mg, 0.108 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (33.5 mg, 0.158 mmol) および酢酸 (0.009 mL, 0.158 mmol) を加え、室温で 1 時間 40 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を濃縮して得た残渣を、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1-シクロペンチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

20  $\delta$ : 0.92 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.16-1.36 (m, 6H), 1.39-1.51 (m, 4H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.67 (brs, 4H), 2.89-2.98 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0416 mL, 0.166 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた

残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た固体を減圧乾燥して、無色固体の標題化合物 24.3mg を得た。

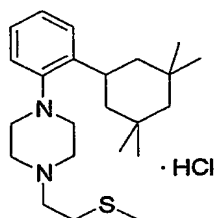
MS m/e 369 (ESI) ( $MH^+$ ).

5

【0299】

(実施例 52)

1-(2-メチルスルファニルエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラ  
メチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



10

実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (100mg, 0.333mmol)、2-クロロエチルメチルスルフィド (38.7mg, 0.349mmol)、炭酸カリウム (78.2mg, 0.566mmol) およびアセトニトリル (2mL) の混合物を、外温 80℃ で 8 時間 30 分撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製後、無色固体の 1-(2-メチルスルファニルエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 88mg を得た。

15

$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

20

$\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.12-1.46 (m, 12H), 2.14-2.18 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 9H), 2.93 (t,  $J=4.8$ Hz, 4H), 3.48-3.60 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J=7.6, 2.8$ Hz, 1H).

1-(2-メチルスルファニルエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テト

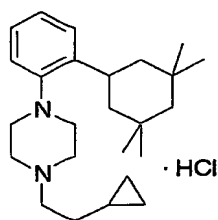
ラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (22 mg, 0.0588 mmol) をジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0294 mL, 0.1175 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、上澄みのジエチルエーテル溶液を除去した。得られた固体を減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物 14 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>).

【0300】

(実施例 53)

1- (2-シクロプロピルエチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



シクロプロピルアセトアルデヒドの1, 2-ジクロロエタン溶液 (0.29 M 相当, 5 mL) に、実施例 (8b) で製造された 1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (25 mg, 0.0832 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (22.9 mg, 0.108 mmol) および酢酸 (0.009 mL, 0.158 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。その反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を濃縮し得た残渣を、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、1- (2-シクロプロピルエチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 20.9 mg を無色油状物として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.05–0.08 (m, 2H), 0.42–0.46 (m, 2H), 0.63–0.73 (m, 1H), 0.93 (s, 6H), 1.10–1.48 (m, 14H), 2.50–2.53 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.92 (dd,  $J=4.4$ , 4.4Hz, 4H), 3.52–3.63 (m, 1H), 7.05–7.17 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J=7.2$ , 1.2Hz, 1H).

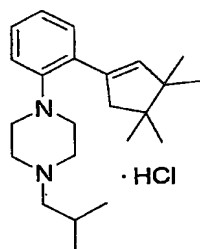
これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0283 mL, 0.113 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し得られた残渣に、ジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た固体を、減圧乾燥して、無色固体の標題化合物 15.6 mg を得た。

MS  $m/e$  369 (ESI) ( $\text{MH}^+$ ).

【0301】

(実施例 54)

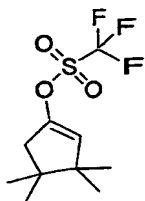
1-イソブチル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンター1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0302】

(54a)

トリフルオロメタンスルホン酸 3,3,4,4-テトラメチルシクロペンター1-エニルエステル



窒素雰囲気下、3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンタノン (860 mg, 6.12 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、内温 -72℃ に冷却した。攪拌したその溶液に、ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム (1M テトラヒドロフラン溶液、7.34 mL, 7.34 mmol) を 30 分間かけて徐々に滴下した。同条件下で 30 分間攪拌した後、その反応液に N-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (2.41 g, 6.73 mmol) の無水テトラヒドロフラン (18 mL) 溶液を加え、徐々に室温まで昇温させながら 16 時間 30 分攪拌した。その反応混合物に酢酸エチルと 5 N 塩酸を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。分取した有機層を合わせて、5 N 塩酸で 3 回洗浄した。得られた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して標題化合物 992 mg を無色油状物として得た。

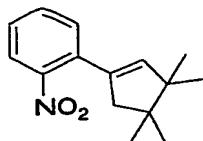
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.97 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.017 (s, 3H), 1.023 (s, 3H), 2.39 (d, J= 1.6Hz, 2H), 5.39 (t, J= 1.6Hz, 1H).

【0303】

(54b)

1-ニトロ-2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンタ-1-エニル)ベンゼン



実施例 (54a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 4, 4-  
 テトラメチルシクロペンター 1-エニルエステル (992 mg, 3.64 mmol)、2-ニトロフェニルボロン酸 (729 mg, 4.37 mmol)、テトラ  
 キス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (219 mg, 0.189 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (3.64 mL)、トルエン (12.5 mL)  
 およびエタノール (6.3 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 90℃で6時  
 間攪拌した。その反応混合物を室温まで空冷し、酢酸エチルおよび飽和食塩水を  
 加えて、酢酸エチルで2回抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、淡褐色油状物の  
 標題化合物 891 mg を得た。

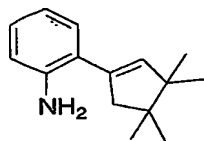
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.98 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2.40 (d, J= 1.6Hz, 2H), 5.59 (t, J= 1.6Hz,  
 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.47 (ddd, J= 8.0, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.70 (dd, J=  
 8.0, 1.2Hz, 1H).

【0304】

(54c)

2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンター 1-エニル) フェニルアミ  
 ン



実施例 (54b) で製造された 1-ニトロ-2-(3, 3, 4, 4-テトラメ

チルシクロペンター１－エニル) ベンゼン (441 mg, 1.8 mmol)、エタノール (10 mL)、水 (3.3 mL) の混合物に、塩化アンモニウム (48.1 mg, 0.899 mmol) と鉄粉 (352 mg, 6.3 mmol) を加え、外温 90℃ で 5 時間撹拌した。この反応混合物に、塩化アンモニウム (9.63 mg, 0.18 mmol) と鉄粉 (100 mg, 1.8 mmol) を追加し、外温 75℃ でさらに 12 時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却した後に濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 331 mg を無色油状物として得た。

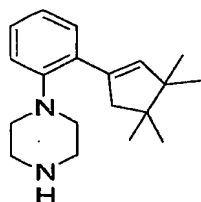
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.99 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 2.54 (d, J = 1.2Hz, 2H), 3.93 (brs, 2H), 5.74 (t, J = 1.2Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H).

【0305】

(54d)

1- [2- (3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンター１－エニル) フェニル] ピペラジン



実施例 (54c) で製造された 2- (3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンター１－エニル) フェニルアミン (331 mg, 1.54 mmol)、1, 2-ジクロロベンゼン (4.7 mL) およびビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (330 mg, 1.85 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 200℃ で 9 時間撹拌した。その反応途中、数回にわたり反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応系中の塩化水素ガスを除去した。反応混合物を室温まで空冷し、炭酸カ

リウム水溶液、酢酸エチルおよびメタノールを加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して標題化合物 223 mg を褐色油状物として得た。

5

。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.97 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 2.60 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H), 2.90-2.96 (m, 4H), 2.98-3.02 (m, 4H), 6.00 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H).

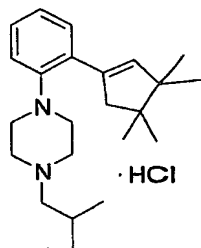
10

NHの1Hは特定できなかった。

【0306】

(54e)

1-イソブチル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンター1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



15

実施例(54d)で製造された1-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンター1-エニル)フェニル]ピペラジン(20mg, 0.0703mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、イソブチルアルデヒド(6.6mg, 0.0914mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(19.4mg, 0.0914mmol)および酢酸(0.0076mL, 0.134mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。その混合物に、イソブチルアルデヒド(6.6mg, 0.0914mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム

20

(19.4 mg, 0.0914 mmol) および酢酸 (0.0076 mL, 0.134 mmol) を追加し、さらに室温で3時間攪拌した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、1-イソブチル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンタ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 4.3 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.92 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H), 0.97 (s, 6H), 1.00 (s, 6H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.14 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.52 (brs, 4H), 2.59 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (brs, 4H), 5.98 (t,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H).

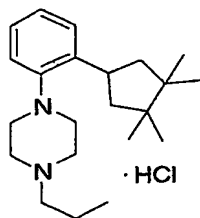
これをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0063 mL, 0.0253 mmol) を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た固体を減圧乾燥して、無色固体の標題化合物 4.8 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 341 ( $\text{MH}^+$ ).

【0307】

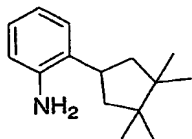
(実施例55)

1-プロピル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンチル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



## 【0308】

(55a)

2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニルアミン

- 5 実施例(54b)で製造された1-ニトロ-2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル-1-エニル)ベンゼン(450mg, 1.83mmol)、10%パラジウムカーボン(200mg, 含水)およびメタノール(40mL)の混合物を、水素ガス雰囲気下、室温常圧で3時間30分撹拌した。反応混合物を濾過して、濾液に10%パラジウムカーボン(200mg, 含水)および4N塩
- 10 化水素酢酸エチル溶液(0.915mL, 3.66mmol)を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧でさらに13時間30分撹拌した。反応混合物を濾過して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、褐色油状物の標題化合物295mgを得た。
- 。

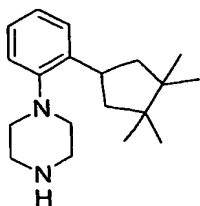
15  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.96 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.80 (dd,  $J=13.2, 8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.01 (dd,  $J=13.2, 9.2\text{Hz}$ , 2H), 3.15-3.36 (m, 3H), 6.67 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H).

20 【0309】

(55b)

1-[2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニル] ピペラジン



実施例 (55a) で製造された 2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチルフェニル) アミン (295 mg, 1.36 mmol)、1, 2-ジクロロベンゼン (3.84 mL) およびビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (291 mg, 1.63 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 200℃ で 5 時間 30 分撹拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を吹き付けて、反応液中の塩化水素ガスを除去した。反応混合物を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルおよびメタノールを加えて、酢酸エチルで 3 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 207 mg を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.68 (dd, J= 13.2, 9.2Hz, 2H), 1.96 (dd, J= 13.2, 9.2Hz, 2H), 2.80-2.87 (m, 4H), 2.98-3.04 (m, 4H), 3.94 (tt, J= 9.2, 9.2Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.37 (dd, J= 7.2, 1.6Hz, 1H).

NH の 1H は特定できなかった。

【0310】

(55c)

1-プロピル-4-[2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル)フェニル] ピペラジン 塩酸塩





実施例 (55b) で製造された 1-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンチル)フェニル]ピペラジン (20mg, 0.0698mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、プロピオンアルデヒド (0.0065mL, 0.0908mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (19.2mg, 0.0908mmol) および酢酸 (0.0076mL, 0.133mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、プロピオンアルデヒド (0.0065mL, 0.0908mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (19.2mg, 0.0908mmol) および1,2-ジクロロエタン (1mL) を追加し、室温でさらに18時間30分攪拌した。その反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、1-プロピル-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンチル)フェニル]ピペラジン 1.2mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.94 (t, J= 7.2Hz, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.68 (dd, J= 13.2, 9.6Hz, 2H), 1.96 (dd, J= 13.2, 9.6Hz, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.91-2.93 (m, 4H), 3.92 (tt, J= 9.6, 9.6Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.36 (d, J= 7.2Hz, 1H).

これをジクロロメタン (1mL) に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0018mL, 0.0730mmol) を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、

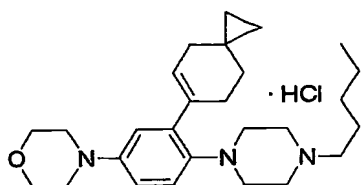
得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。固体を濾取した後、それを減圧乾燥し、無色固体の標題化合物 1.7 mg を得た。

MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>).

5       【0311】

(実施例 56)

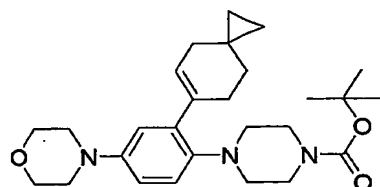
4- [4- (4-ペンチルピペラジニン-1-イル) -3-スピロ [2.5] オク  
ター5-エン-6-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩



10       【0312】

(56a)

4- (4-モルホリン-4-イル-2-スピロ [2.5] オクター5-エン-6-  
-イルフェニル) ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



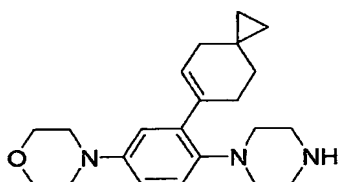
15       4- (4-モルホリン-4-イル-2-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ  
フェニル) ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.49 g, 3.  
01 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (15 mL)、水 (1 mL)、実施例 (3  
4b) で製造された 4,4,5,5-テトラメチル-2-スピロ [2.5] オク  
ター5-エン-6-イル [1,3,2] ジオキサボロラン (1.13 g, 4.  
82 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (27  
20

8 mg, 0.241 mmol) およびリン酸三カリウム (1.23 g, 5.78 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下に外温 80~90℃で13時間20分撹拌した。反応混合物に、酢酸エチルと飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、無色固体の標題化合物 1.23 g を得た。

## 【0313】

(56b)

4-(4-ピペラジン-1-イル-3-スピロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル) モルホリン



実施例 (56a) において製造された 4-(4-モルホリン-4-イル-2-スピロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.23 g, 2.71 mmol) を出発原料に用いて、実施例 (4f) と同様に反応させ、同様の後処理を行い、淡褐色固体の標題化合物 1.30 g を得た。

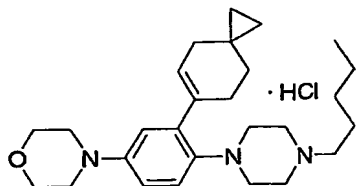
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.32-0.40 (m, 4H), 1.50 (t, J= 6.4Hz, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 2.53 (d, J= 1.6Hz, 2H), 3.05-3.18 (m, 12H), 3.85 (t, J= 4.8Hz, 4H), 5.69-5.73 (m, 1H), 6.74 (d, J= 2.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J= 9.6, 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J= 9.6Hz, 1H). NHの1Hは特定できなかった。

## 【0314】

(56c)

4-[4-(4-ペンチルピペラジーン-1-イル)-3-スピロ[2.5]オク  
ター5-エン-6-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩



実施例(56b)で製造された4-(4-ピペラジーン-1-イル-3-スピロ  
[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)モルホリン(330mg, 0  
.933mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、パレルアルデヒ  
ド(104.5mg, 1.214mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリ  
ウム(257.2mg, 1.214mmol)および酢酸(0.1015mL,  
1.774mmol)を加え、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物に飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機  
層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した  
。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキ  
サン)で精製して標題化合物269mgを無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.33-0.38 (m, 4H), 0.91 (t, J= 6.8Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 4H), 1.48-1.55  
(m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.47-2.62 (m, 6H), 2.99 (brs,  
4H), 3.10-3.12 (m, 4H), 3.84-3.86 (m, 4H), 5.69-5.73 (m, 1H), 6.73-6.77 (m,  
2H), 6.93 (d, J= 8.4Hz, 1H).

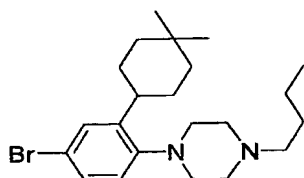
上記化合物の125mgをジクロロメタン(4mL)に溶解し、4N塩化水素酢  
酸エチル溶液(0.147mL, 0.590mmol)を加えた。この溶液を減  
圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理に  
より粉碎した。固体を濾取し、それを減圧乾燥し、無色固体の標題化合物120  
mgを得た。

MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>).

【0315】

(実施例 57)

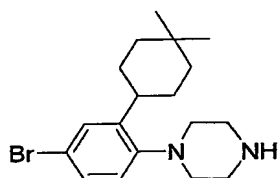
1- [4-ブロモ-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-  
 プチルピペラジン



【0316】

(57a)

1- [4-ブロモ-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラ  
 ジン

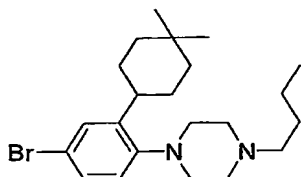


実施例 (3e) で製造された 4- [4-ブロモ-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.5 g, 3.32 mmol)、トリフルオロ酢酸 (3 mL, 38.7 mmol) およびジクロロメタン (6 mL) の混合物を、室温で 2 時間 30 間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。残渣を減圧乾燥して、標題化合物の粗生成物 1.2 g を褐色油状物として得た。

【0317】

(57b)

1-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン



5 実施例(57a)で製造された1-[4-ブロモ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンの粗生成物(1.21g)、ブチルアルデヒド(0.35mL, 3.98mmol)、酢酸(0.1mL, 3.32mmol)およびテトラヒドロフラン(8mL)の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.1g, 4.98mmol)を加えて、室温で2時間10分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して標題化合物901mgを黄色油状物として得た。

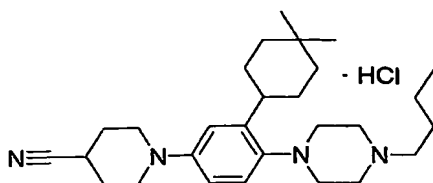
15 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.94 (t, J= 7.2Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.24-1.60 (m, 12H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.82-2.97 (m, 5H), 6.97 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.24 (dd, J= 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.33 (d, J= 2.4Hz, 1H).

【0318】

20 (実施例58)

1-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩



実施例 (57b) で製造された 1-[4-ブromo-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン (50 mg, 0.123 mmol)、ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (27 mg, 0.185 mmol)、  
 5 ナトリウム t-ブトキシド (47 mg, 0.492 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3 mg, 0.0123 mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (11 mg, 0.0369 mmol) およびキシレン (1 mL) の混合物を外温 100℃で1時間攪拌した。

反応液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 32 mg を  
 10 無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.94 (t, J= 7.6Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.24-1.64 (m, 12H),  
 15 1.95-2.13 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.72-2.79 (m, 1H), 2.86 (brs, 4H), 2.91-3.05 (m, 3H), 3.31-3.41 (m, 2H), 6.72 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.84 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8Hz, 1H).

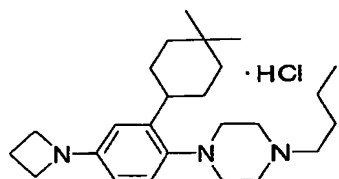
この化合物を酢酸エチルに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これを減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。  
 20 上澄みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 25 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>).

【0319】

## (実施例 59)

1- [4-アゼチジン-1-イル-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン 塩酸塩



5 実施例 (57b) で製造された 1- [4-ブromo-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン (50mg, 0.123mmol)、アゼチジン塩酸塩 (17mg, 0.185mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (47mg, 0.492mmol)、酢酸パラジウム (2) (3mg, 0.0123mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (11mg, 0.0369mmol) およびキシレン (1mL) の混合物を外温 100℃で3時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層をセライトに通して濾過した。この濾液に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1- [4-アゼチジン-1-イル-2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジンを無色固体として得た。

10

15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.94 (t, J= 7.6Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.25-1.66 (m, 12H), 2.32 (quintet, J= 7.2Hz, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.56 (brs, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.85 (t, J= 7.2Hz, 4H), 6.27 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.32 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.4Hz, 1H).

20

この化合物を酢酸エチルに溶解して、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これを減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎



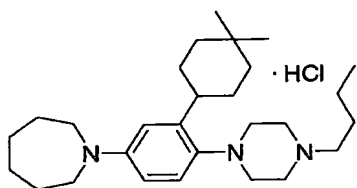
した。上澄みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 20 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 384(MH<sup>+</sup>).

【0320】

5 (実施例 60)

1-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩



10 実施例 (57b) で製造された 1-[4-ブromo-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ブチルピペラジン (50 mg, 0.123 mmol)、ヘキサメチレンイミン (18 mg, 0.185 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (30 mg, 0.308 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3 mg, 0.0123 mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (11 mg, 0.0369 mmol) およびキシレン (1 mL) の混合物を外温 100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層をセライトに通して濾過した。この濾液に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパンを黄色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.28-1.85 (m, 20H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.58 (brs, 4H), 2.77-3.02 (m, 5H), 3.35-3.46 (m, 4H), 6.50

(dd,  $J = 8.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H).

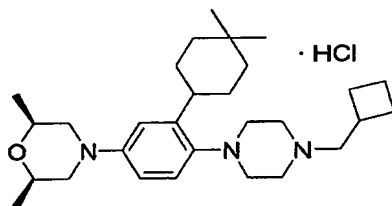
この化合物を酢酸エチルに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。  
これを減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎  
した。上澄みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 36 m  
5 g を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+$ ).

【0321】

(実施例 61)

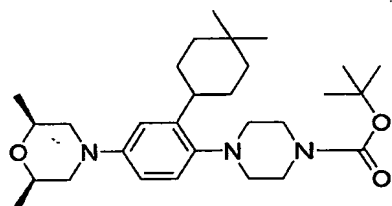
10 シス-4-[4-(4-シクロブチルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,  
4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩  
酸塩



【0322】

(61a)

15 シス-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(2,6-ジメチ  
ルモルホリン-4-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエ  
ステル



20 実施例 (3e) で製造された 4-[4-ブromo-2-(4,4-ジメチルシク  
ロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (70

0 mg, 1.55 mmol)、シス-2,6-ジメチルモルホリン (268 mg, 2.33 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (372 mg, 3.88 mmol)、酢酸パラジウム (II) (35 mg, 0.155 mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (135 mg, 0.465 mmol) およびキシレン (7 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 100°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温まで空冷した後、不溶物を濾去して、得られた濾液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 648 mg を黄色結晶として得た。

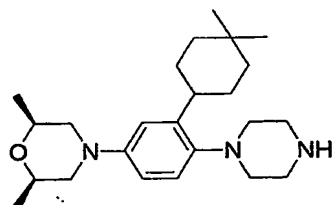
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.97 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28-1.70 (m, 17H), 2.39 (dd, J= 12.0, 10.4Hz, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.38 (d, J= 10.4, 2H), 3.49 (brs, 4H), 3.75-3.88 (m, 2H), 6.70 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.82 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.01 (d, J= 8.8Hz, 1H).

【0323】

(61b)

シス-4- [3- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-ピペラジン-1-イルフェニル] -2, 6-ジメチルモルホリン



実施例 (61a) で製造されたシス-4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4- (2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (648 mg, 1.33 mmol) に、

酢酸エチル (5 mL) - ジクロロメタン (1 mL) の混合溶媒を加え、窒素雰囲気下に室温で攪拌した。そこに 4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (5 mL、20 mmol) を滴下して、同条件下で 17 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした。これにジクロロメタンと水を加えてジクロロメタンで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、この濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 451 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

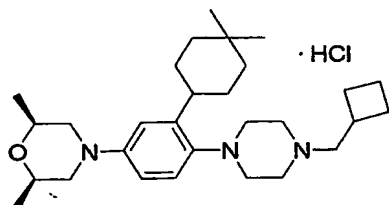
δ: 0.97 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 8H), 2.39 (dd, J= 11.6, 10.4Hz, 2H), 2.72-2.83 (m, 4H), 2.91-3.04 (m, 5H), 3.38 (d, J= 10.4, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 6.71 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.82 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.4Hz, 1H).

NH の 1 H は特定できなかった。

【0324】

(61c)

シス-4-[4-(4-シクロブチルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩



実施例 (61b) で製造されたシス-4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペラジン-1-イルフェニル]-2,6-ジメチルモルホリン (30 mg, 0.0778 mmol)、プロモメチルシクロブタン (23 mg, 0

. 156 mmol)、炭酸カリウム (22 mg, 0.156 mmol) およびジメ  
 チルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 80°C で 1 時間攪拌した。次いで  
 、プロモメチルシクロブタン (23 mg, 0.156 mmol) を追加して、同  
 条件下でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を  
 5 加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄して  
 、これに窒素气流を吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製してシス-4-[4-  
 -(4-シクロブチルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチル  
 シクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリンを無色油状物として  
 10 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.98 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.15-2.15 (m, 20H), 2.39 (dd, J= 11.6, 10.4Hz,  
 2H), 2.43-3.03 (m, 12H), 3.37 (d, J= 10.4, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 6.70 (dd,  
 J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.81 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8Hz, 1H).

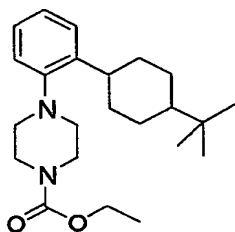
15 この化合物を酢酸エチルに溶解して、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。  
 これを減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎  
 した。上澄みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 38 m  
 g を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

20 【0325】

(実施例 62)

4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カル  
 ボン酸エチルエステル



実施例 (10a) で製造された 1-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]ピペラジン (92mg, 0.306mmol)、トリエチルアミン (0.085mL, 0.612mmol) およびジクロロメタン (2mL) の混合物を氷浴で冷却して攪拌した。この混合物にクロロギ酸エチル (0.032mL, 0.337mmol) を加えて、同条件下で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して tert-butylcyclohexyl 基部位のジアステレオマー混合物として無色油状物の標題化合物 100mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

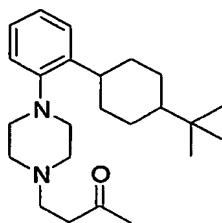
δ: 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-2.00 (m, 12H), 2.72-2.93 (m, 4H), 2.97-3.08 (m, 1H x 0.4), 3.39-3.75 (m, 4H + 1H x 0.6), 4.17 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.45 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H x 0.6).

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

### 【0326】

(実施例 63)

4-[4-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン



実施例 (10a) で製造された 1-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]ピペラジン (30 mg, 0.0998 mmol) およびクロロホルム (0.5 mL) の混合物を氷浴で冷却して攪拌した。この混合物にメチルビニルケトン (0.017 mL, 0.200 mmol) を加えて、同条件下で 2 時間攪拌した。反応混合物を NH シリカゲルカラムクロトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、tert-butylcyclohexyl 基部位のジアステレオマー混合物として無色油状物の標題化合物 30 mg を得た。

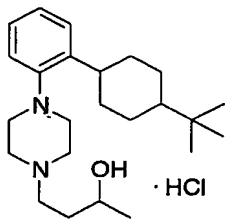
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.10-1.99 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.40-3.10 (m, 12H + 1H x 0.4), 3.34-3.43 (m, 1H x 0.6), 7.03-7.23 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.42 (d, J = 7.6Hz, 1H x 0.6).

【0327】

(実施例 64)

4-[4-[2-(4-tert-butylcyclohexyl)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オール 塩酸塩



水素化ホウ素ナトリウム (3 mg, 0.0675 mmol) およびメタノール

(0.5 mL) の混合物に、(実施例 63) で製造された 4-[4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン (25 mg, 0.0675 mmol) のメタノール (0.5 mL) 混合物を加えて、室温で 4 時間攪拌した。

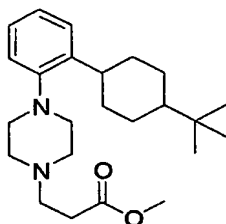
- 5 反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して *t*-ブチルシクロヘキシル基部位および水酸基部位のジアステレオマー混合物として、無色油状物の
- 10 標題化合物 23 mg を得た。この化合物を酢酸エチルに溶解して、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体を濾取して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位および水酸基部位のジアステレオマー混合物として、無色結晶の標題化合物 22 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $MH^+$ ).

- 15 【0328】

(実施例 65)

3-[4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]プロピオン酸メチルエステル



- 20 実施例 (10a) で製造された 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (530 mg, 1.76 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、アクリル酸メチル (0.24 mL, 2.65 mmol)



を加えて、外温 45℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣を、NH シリカゲルカラムクロトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として無色結晶の標題化合物 643 mg を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

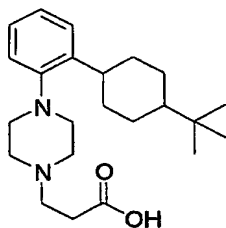
$\delta$  : 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.99 (m, 9H), 2.25-3.05 (m, 12H + 1H x 0.4), 3.35-3.42 (m, 1H x 0.6), 3.70 (s, 3H), 7.03-7.23 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.42 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H x 0.6).

MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $\text{MH}^+$ ).

10 【0329】

(実施例 66)

3-[4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-イル]プロピオン酸



15 (実施例 65) で製造された 3-[4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-イル]プロピオン酸メチルエステル (600 mg, 1.55 mmol)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL, 10 mmol)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) および水 (1 mL) の混合物を、室温で 12 時間 40 分攪拌した。反応混合物に 5N 塩酸を加えて、系内を pH 6-7 に調整した。これを減圧濃縮した。これにメタノールを加えて不溶物を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NAM シリカゲルカラムクロトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製して褐色油状物を得た。

20

これにヘキサンを加えて析出した固体を濾取して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として無色結晶の標題化合物 414mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

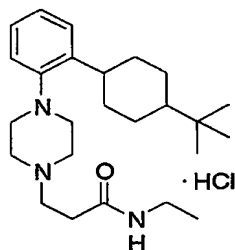
$\delta$ : 0.89 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.06-1.99 (m, 9H), 2.50-3.30 (m, 12H + 1H x 0.4), 3.32-3.39 (m, 1H x 0.6), 7.07-7.24 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.44 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H x 0.6). カルボン酸の 1H は特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $\text{MH}^+$ ).

【0330】

(実施例 67)

3- [4- [2- (4-*t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル] -N-エチルプロピオンアミド 塩酸塩



(実施例 66) で製造された 3- [4- [2- (4-*t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル] プロピオン酸 (50mg, 0.134mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (77mg, 0.403mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (62mg, 0.403mmol)、エチルアミン塩酸塩 (55mg, 0.671mmol)、トリエチルアミン (0.09mL, 0.671mmol) およびジメチルホルムアミド (1mL) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマト

グラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として 3- [4- [2- (4- *t*-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル] -*N*-エチルプロピオンアミド 53 mg を無色油状物として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.89 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 1.08-1.99 (m, 12H), 2.35-3.04 (m, 12H + 1H x 0.4), 3.24-3.42 (m, 2H + 1H x 0.6), 7.07-7.25 (m, 3H + 1H x 0.4), 7.44 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H x 0.6).

NHの1Hは特定できなかった。

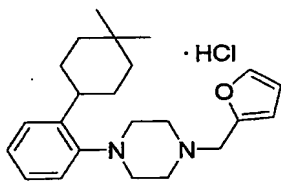
10 この化合物を酢酸エチルに溶解して、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。析出した固体を濾取して、*t*-ブチルシクロヘキシル基部位のジアステレオマー混合物として、無色結晶の標題化合物 49 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $\text{MH}^+$ ).

【0331】

15 (実施例68)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩



20 実施例(3c)で製造された 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.11 mmol)、フラン-2-カルバルデヒド (21 mg, 0.22 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (119 mg, 0.559 mmol) を加えて、室温で1時間50分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナト

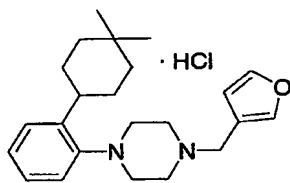
リウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層をセライトに通して濾過した。この濾液に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-フラン-3-イルメチルピペラジンを得た。この化合物をジクロロメタンに溶解して、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 38 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

【0332】

(実施例 69)

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩



実施例 (3c) で製造された 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.11 mmol)、フラン-3-カルバルデヒド (21 mg, 0.22 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (119 mg, 0.559 mmol) を加えて、室温で 1 時間 50 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層をセライトに通して濾過した。この濾液に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し

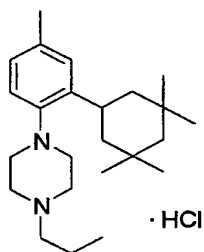
て1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-フラン-3-  
 -イルメチルピペラジンを得た。この化合物をジクロロメタンに溶解して、4N  
 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した  
 。得られた残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄  
 5 みのヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物31mgを無色結  
 晶として得た。

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

【0333】

(実施例70)

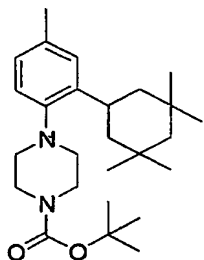
10 1-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェ  
 ニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩



【0334】

(70a)

15 4-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェ  
 ニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(99a)で製造された4-[4-ブromo-2-(3,3,5,5-テ

トラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル  
 エステル (200 mg, 0.417 mmol)、炭酸セシウム (408 mg, 1.  
 25 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (50  
 mg, 0.0417 mmol)、およびジメチルホルムアミド (4 mL) の混合物  
 5 を、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。その混合物にトリメチルボロキシン (0.  
 06 mL, 0.417 mmol) を加え、外温 100°C で 9 時間攪拌した。その反  
 応混合物に酢酸エチルと水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を  
 水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去  
 して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 10 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 124 mg を無色結晶とし  
 て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

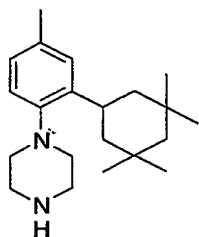
δ: 0.93 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.13-1.44 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.30 (s,  
 3H), 2.79 (brs, 4H), 3.57 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.03  
 15 (brs, 1H).

ピペラジン環部分の 4 H は特定できなかった。

【0335】

(70b)

1- [4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
 20 ニル] ピペラジン



実施例 (70a) で製造された 4- [4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テ

トラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル  
 エステル (124 mg, 0.299 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1 mL, 12  
 . 9 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) の混合物を、室温で2時間30  
 5 分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチル  
 で抽出した。分取した有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 85 m  
 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

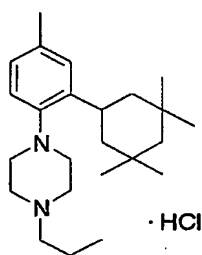
10 δ: 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.48 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (t, J=

NHの1Hは特定できなかった。

【0336】

(70c)

15 1-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェ  
ニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩



20 実施例 (70b) で製造された 1-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テ  
 トラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (55 mg, 0.175 mm  
 ol)、プロピオンアルデヒド (20 mg, 0.350 mmol) およびテトラヒ  
 ドフラン (2 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (7  
 5 mg, 0.350 mmol) を加えて、室温で1時間15分撹拌した。反応液

に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して1-〔4-メチル-2-（3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル）フェニル〕-4-プロピルピペラジン56mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.91-0.95 (m, 9H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.60 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.88-2.2.90 (m, 4H), 3.56 (tt,  $J=12.4$ , 2.8Hz, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H).

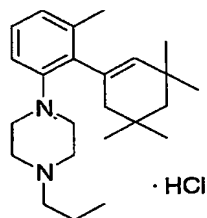
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた後、これを減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテルーヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物54mgを無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 357 ( $\text{MH}^+$ ).

【0337】

（実施例71）

1-〔3-メチル-2-（3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル）フェニル〕-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

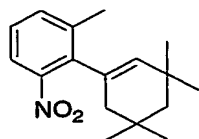


【0338】



(71a)

1-メチル-3-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン



- 5 実施例(4b)で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)[1,3,2]ジオキサボロラン(3.96g, 15mmol)、2-ブロモ-3-ニトロトルエン(2.48g, 11.5mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.33g, 1.15mmol)、リン酸三カリウム(3.66g, 17.3mmol)、1,2-ジメトキシエタン(30mL)および水(10mL)の混合物を、窒素雰囲気下、外温80℃で10時間20分撹拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、これをセライトに通して濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製して、標題化合物3.14gを黄色油状物として得た。
- 10
- 15

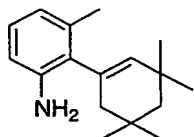
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 1.01 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.37-1.46 (m, 2H), 1.90 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.14 (dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 5.23 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.0, 7.6Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H).
- 20

【0339】

(71b)

3-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)

フェニルアミン

実施例 (71a) で製造された 1-メチル-3-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) ベンゼン (1 g, 3.66 mmol)、鉄粉 (631 mg, 11.0 mmol)、塩化アンモニウム (783 mg, 14.6 mmol)、エタノール (15 mL)、水 (6 mL)、ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 90℃ で 3 時間 30 分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、セライトに通して濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 663 mg を淡黄色油状物として得た。

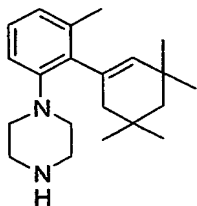
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.074 (s, 3H), 1.076 (s, 3H), 1.098 (s, 3H), 1.101 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.85 (dd, J= 17.2, 1.2Hz, 1H), 1.95 (dd, J= 17.2, 1.2Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 5.38 (brs, 1H), 6.55 (d, J= 7.6Hz, 1H), 6.61 (d, J= 7.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J= 7.6, 7.2Hz, 1H).

【0340】

(71c)

1- [3-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン



実施例 (71b) で製造された 3-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメ  
チルシクロヘキサ-1-エニル) フェニルアミン (663mg, 2.72mmol)  
1, 2-ジクロロベンゼン (3mL) の混合物に、ビス (2-クロロ  
エチル) アミン塩酸塩 (632mg, 3.54mmol) を加えて、窒素雰囲気  
下、外温 200℃ で 5 時間 50 分撹拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を  
数回流した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルムと飽和炭酸水素ナ  
トリウム水を加えた後、セライトに通した濾液をクロロホルムで抽出した。分取  
した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾  
去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマト  
グラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 625mg を黄色  
固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

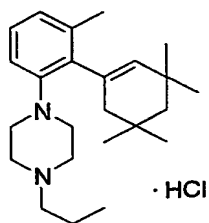
δ : 1.05 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.43 (s, 2H), 1.65 (d, J= 16.8Hz, 1H), 2.23  
(s, 3H), 2.38 (d, J= 16.8Hz, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H),  
2.95-3.03 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.94 (d, J= 7.2Hz, 1H),  
6.96 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.11 (dd, J= 8.0, 7.2Hz, 1H).

NH の 1H は特定できなかった。

【0341】

(7-1d)

1-[3-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩



実施例 (71c) で製造された 1-[3-メチル-2-(3,3,5,5-テ  
トラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (115mg, 0  
.368mmol)、プロピオンアルデヒド (0.079mL, 1.1mmol)  
5 およびテトラヒドロフラン (2mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素  
ナトリウム (246mg, 1.1mmol) を加えて、室温で1時間30分撹拌  
した。反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出  
した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲ  
10 ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して 1-[3-メ  
チル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニ  
ル]-4-プロピルピペラジン 124mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.92 (t, J= 7.6Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.43  
15 (s, 2H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.64 (d, J= 17.2Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.31-2.35  
(m, 2H), 2.38 (d, J= 17.2Hz, 1H), 2.42-2.66 (m, 4H), 2.67-2.78 (m, 2H),  
3.18-3.28 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 6.94 (d, J= 7.2Hz, 1H), 6.99 (d, J= 7.6Hz,  
1H), 7.11 (dd, J= 7.6, 7.2Hz, 1H).

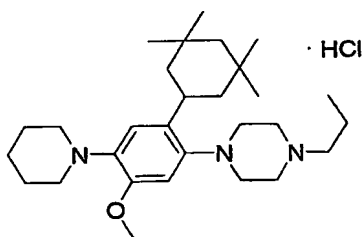
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え  
20 た後、これを減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加え  
て固化させ、超音波処理により固体を粉碎した。これを濾取して乾燥し、標題化  
合物 134mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

【0342】

(実施例72)

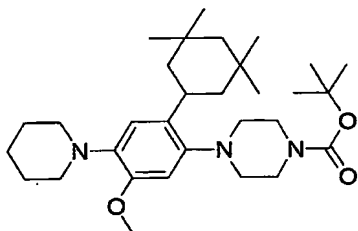
5 1-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩



【0343】

(72a)

10 4-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



15 実施例(43c)と同様の合成法によって製造された4-[4-ブロモ-5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(509mg, 1mmol)、ピペリジン(128mg, 1.5mmol)、ナトリウム t-ブトキシド(240mg, 2.5mmol)、酢酸パラジウム(II)(22mg, 0.1mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(87mg, 0.3mmol)

) およびキシレン (3 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 100℃ で 20 時間攪拌後、さらに外温 120℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて、これをセライトに通して不溶物を濾去した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して標題化合物 88 mg を赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

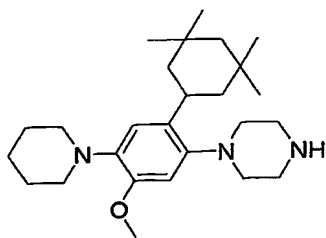
δ : 0.92 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.14-1.65 (m, 17H), 1.74 (brs, 4H), 2.80 (brs, 4H), 2.95 (brs, 4H), 3.54 (t, J= 12.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.77 (s, 1H).

4 H分は特定できなかった。

【0344】

(72b)

1- [5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン



実施例 (72a) で製造された 4- [5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (88 mg, 0.17 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.25 mL, 3.2 mmol) およびジクロロメタン (0.5 mL) の混合物を、室温で 1 時間 10 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物 56 mg を赤色固体として得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

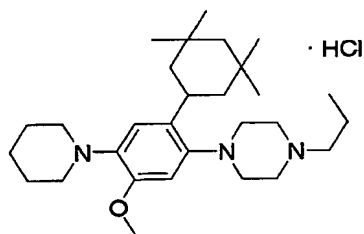
$\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.14-1.65 (m, 8H), 1.71-1.77 (m, 4H), 2.81-2.83 (m, 4H), 2.95 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 2.99-3.02 (m, 4H), 3.56 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

10 【0345】

(72c)

1-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩



15 実施例 (72b) で製造された 1-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (5 mg, 0.0121 mmol)、プロピオンアルデヒド (1.4 mg, 0.0242 mmol) およびテトラヒドロフラン (0.3 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (5 mg, 0.0242 mmol) を加えて、室温で1時間10分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層に窒素気流を吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル

20

／ヘキサン)で精製して、1-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピル  
 ピペラジンを得た。この化合物をジクロロメタンに溶解して、4N塩化水素酢酸  
 エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残  
 5 渣にヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのヘプタン  
 溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物6. 1mgを無色固体として得  
 た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

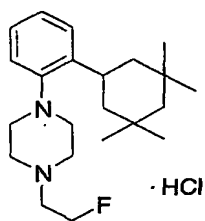
$\delta$ : 0.94 (s, 6H), 1.055 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.06 (s, 6H), 1.18-2.08 (m, 12H),  
 10 2.66-2.80 (m, 2H), 2.87-3.08 (m, 4H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.44-3.91 (m, 9H),  
 3.94 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $\text{MH}^+$ ).

【0346】

(実施例73)

15 1-(2-フルオロエチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシク  
 ロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシク  
 ロヘキシル)フェニル]ピペラジン(30mg, 0.1mmol)、1-ブロー  
 20 2-フルオロエタン(16.2mg, 0.125mmol)、ヨウ化ナトリウム(  
 1.5mg, 0.01mmol)、炭酸カリウム(20.8mg, 0.15mmol)  
 1)およびジメチルホルムアミド(1mL)の混合物を、外温80℃で2時間攪



5 拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテル  
 で抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた  
 残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精  
 製して1-（2-フルオロエチル）-4-〔2-（3, 3, 5, 5-テトラメチ

5 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.15 (d, J= 13.6Hz, 1H), 1.23 (dd, J= 12.4,  
 12.4Hz, 2H), 1.33 (dt, J= 13.6, 2.0Hz, 1H), 1.40-1.48 (m, 2H), 2.71 (brs,  
 4H), 2.77 (dt, J= 28.4, 4.8Hz, 2H), 2.95 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.57 (tt, J= 12.4,  
 10 2.8Hz, 1H), 4.57 (dt, J= 47.6, 4.8Hz, 2H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.23 (dd, J=

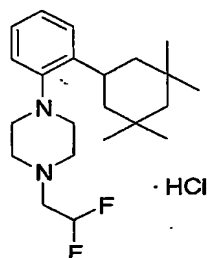
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え  
 た。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエー  
 テル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチ  
 ルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 27. 5  
 15 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>).

【0347】

(実施例74)

20 1-（2, 2-ジフルオロエチル）-4-〔2-（3, 3, 5, 5-テトラメチ  
 ルシクロヘキシル）フェニル〕ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8 b) で製造された 1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエタン (18.1 mg, 0.125 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.5 mg, 0.01 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を外温 80℃ で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物に 2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエタン (18.1 mg, 0.125 mmol) を追加して、外温 80℃ でさらに 6 時間 30 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して 1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.17 (d, J= 14.0Hz, 1H), 1.23 (dd, J= 12.8, 12.8Hz, 2H), 1.33 (dt, J= 13.6, 2.0Hz, 1H), 1.38-1.46 (m, 2H), 2.75 (brs, 4H), 2.81 (td, J= 14.8, 4.4Hz, 2H), 2.93 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.55 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 5.93 (tt, J= 56.0, 4.4Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.23 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H).

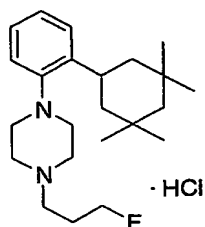
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 15.3 mg を無色固体として得た。

MS m/e (ESI) 365 (MH<sup>+</sup>).

【0348】

(実施例 75)

1 - (3-フルオロプロピル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8 b) で製造された 1 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、1-ブromo-3-フルオロプロパン (18.0 mg, 0.125 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.5 mg, 0.01 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 80℃ で 2 時間 5 10 攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して 1 - (3-フルオロプロピル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ : 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.15 (d, J = 14.0Hz, 1H), 1.23 (dd, J = 12.8, 12.8Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 13.6, 2.0Hz, 1H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.92 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.57 (tt, J = 12.8, 2.8Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 47.2, 6.0Hz, 2H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 7.2, 2.0Hz, 1H).

20 この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチ

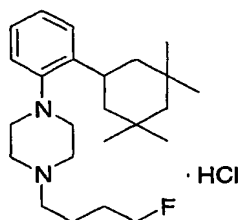
ルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 27.8 mg を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+$ ).

【0349】

5 (実施例 76)

1-(4-フルオロブチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、1-ブromo-4-フルオロブタン (19.8 mg, 0.125 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.5 mg, 0.01 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 80°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して 1-(4-フルオロブチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )

20  $\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.15 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 1.23 (dd,  $J=12.4, 12.4$  Hz, 2H), 1.32 (dt,  $J=13.6, 2.0$  Hz, 1H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 4H), 2.43-2.46 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.92 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.57 (tt,

$J = 12.8, 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.49 (dt,  $J = 47.2, 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.04–7.18 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H).

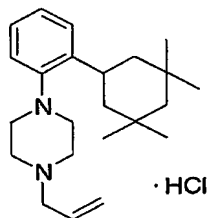
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテル–ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル–ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 27.3 mg を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+$ ).

【0350】

(実施例 77)

1-アリル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、アリルブロミド (14.8 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 80 °C で 4 時間 20 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチル–ジクロロメタンで抽出した。分取した有機層を水で洗浄した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、1-アリル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.15-1.28 (m, 3H), 1.33 (dt,  $J=13.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 1.38-1.48 (m, 2H), 2.60 (brs, 4H), 2.93 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.07 (ddd,  $J=6.8, 1.2, 1.2\text{Hz}$ , 2H), 3.57 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.16-5.19 (m, 1H),  
 5.21-5.26 (m, 1H), 5.20 (ddt,  $J=17.2, 10.0, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.18 (m, 3H),  
 7.20-7.25 (m, 1H).

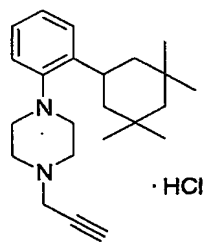
この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 17.7 mg を無色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 341 ( $\text{MH}^+$ ).

【0351】

(実施例 78)

1-プロパー-2-イニル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) で製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、プロパルギルブロミド (14.3 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 80°C で 4 時間 20 分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

えて、酢酸エチル-ジクロロメタンで抽出した。分取した有機層を水で洗浄した後、窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製して1-プロパー2-イニル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]

5

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.14-1.36 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 2.27 (t, J= 2.4Hz, 1H), 2.75 (brs, 4H), 2.96 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.37 (d, J= 2.4Hz, 2H), 3.56 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.23 (dd, J= 8.0, 1.6Hz, 1H).

10

この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物6.6 mgを無色固体として得た。

15

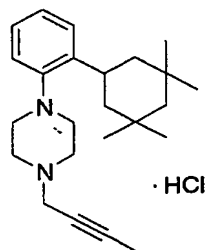
MS m/e (ESI) 339 (MH<sup>+</sup>).

【0352】

(実施例79)

1-ブター2-イニル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

20



実施例(8b)で製造された1-[2-(3, 3, 5, 5, -テトラメチルシ

クロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、1-ブロモ  
 -2-ブチン (16.1 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg  
 , 0.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温  
 80℃で4時間20分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を  
 5 加えて、ジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層を水で洗浄した後、窒素  
 ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して1-ブター-2-イニルー-4-  
 [2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン  
 を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.93 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.14-1.36 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.84  
 (t, J= 2.4Hz, 3H), 2.73 (brs, 4H), 2.96 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.28 (q, J= 2.4Hz,  
 2H), 3.57 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.22 (dd, J= 7.6, 1.6Hz,  
 1H).

15 この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え  
 た。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエー  
 テル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチ  
 ルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 11.2  
 mg を無色固体として得た。

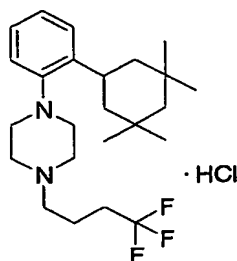
20 MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

【0353】

(実施例80)

1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-  
(4, 4, 4-トリフルオロブチル) ピペラジン 塩酸塩





実施例 (8 b) で製造された 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ロヘキシル) フェニル] ピペラジン (30 mg, 0.1 mmol)、1-ブロー  
4, 4, 4-トリフルオロブタン (24.4 mg, 0.125 mmol)、ヨウ化  
5 ナトリウム (1.5 mg, 0.01 mmol)、炭酸カリウム (20.8 mg, 0.  
.15 mmol) およびジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物を、外温 60  
℃で2時間30分撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジ  
エチルエーテルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去  
した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/  
10 ヘプタン) で精製して1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシ  
ル) フェニル] -4-(4, 4, 4-トリフルオロブチル) ピペラジンを得た。

この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え  
た。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエー  
テル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチ  
ルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 27.5  
15 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

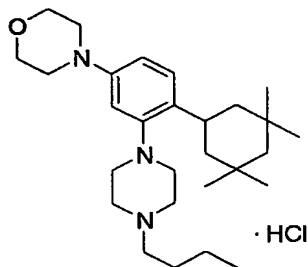
$\delta$ : 0.95 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.19-1.42 (m, 6H), 1.98-2.09 (m, 2H),  
2.28-2.40 (m, 2H), 3.15 (s, 4H), 3.20-3.90 (m, 7H), 7.12-7.20 (m, 3H),  
20 7.26-7.30 (m, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $\text{MH}^+$ ).

【0354】

(実施例 81)

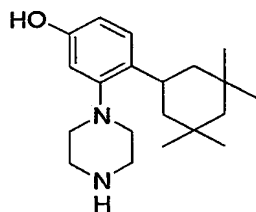
4-[3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-4-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩



5       【0355】

(81a)

3-ピペラジン-1-イル-4-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール



- 10       実施例(27c)で製造された1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジンを原料に、定法によりN-BOC化および水素添加反応した。その反応で得られた4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(3.41g, 7.92mmol)
- 15       、酢酸(18mL、314mmol)および48%臭化水素酸(36mL、318mmol)の混合物を、外温130℃で8時間20分撹拌した。反応混合物を氷水浴で冷却して撹拌した後、そこに5N水酸化ナトリウム水溶液を滴下して、系内をpH8~9になるよう調整した。生成した固体を濾取して、標題化合物の粗生成物2.98gを淡赤色固体として得た。

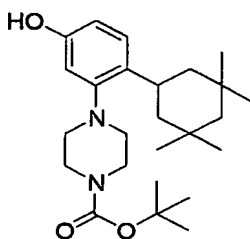
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ : 0.94 (s, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.17-1.40 (m, 6H), 3.05 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.42 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 6.55-6.61 (m, 2H), 7.05 (d, J= 8.0Hz, 1H).  
 ピペラジン環 4 H分、およびNHとOHの 2 H分は特定できなかった。

5       【 0 3 5 6 】

( 8 1 b )

4- [5-ヒドロキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



- 10       実施例 ( 8 1 a ) で製造された 3-ピペラジン-1-イル-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェノールの粗生成物 ( 2. 9 8 g ) およびクロロホルム-メタノール混合溶媒 ( 1 0 0 m L ) の混合物を、外温 0℃で攪拌した。そこに二炭酸ジ t-ブチル ( 1. 8 1 g, 8. 3 2 m m o l ) のクロロホルム溶液を滴下した。2時間 3 0 分攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 2. 9 5 g を淡赤色固体として得た。
- 15

20       <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.91 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.11-1.43 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.80 (brs, 4H), 3.43 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 3.52 (brs, 4H), 6.55-6.57 (m, 2H), 7.06

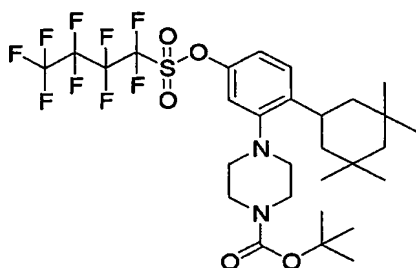
(dd,  $J = 7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H).

OHの1Hは特定できなかった。

【0357】

(81c)

5 4-[5-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



10 実施例(81b)で製造された4-[5-ヒドロキシ-2-(3, 3, 5, 5-  
 ーテトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブ  
 チルエステル(1.5g, 3.60mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(2  
 2.2mg, 0.18mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.758mL  
 , 4.32mmol)およびジクロロメタン(10mL)の混合物を窒素雰囲気  
 15 下、氷水浴で冷却して攪拌した。そこに、ペルフルオロブタンスルホニルフルオ  
 リド(0.773mL, 3.96mmol)を滴下した。同条件下で1時間20  
 分攪拌した後、さらに室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロ  
 ロメタンで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNH  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、標  
 20 題化合物2.41gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

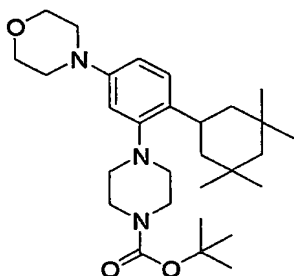
$\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.13-1.46 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.82 (brs,

4H), 3.51 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 3.57 (brs, 4H), 6.91 (d, J= 2.4Hz, 1H), 6.99 (dd, J= 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.27 (d, J= 8.4Hz, 1H).

【0358】

(81d)

5 4-[5-モルホリン-4-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(81c)で製造された4-[5-(ノナフルオロブタン-1-スルホ  
ニルオキシ)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]  
10 ]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(200mg, 0.286mmol)、モルホリン(37.8mg, 0.429mmol)、ナトリウム t-ブ  
トキシド(56.7mg, 0.572mmol)、トリス(ジベンジリデンアセト  
ン)ジパラジウム(0)(13.1mg, 0.0143mmol)、2-ジシクロ  
ヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル(11.5  
15 mg, 0.0286mmol)およびキシレン(3mL)の混合物を、窒素雰  
囲気下、外温100℃で13時間30分攪拌した。反応混合物をセライトに通して  
不溶物を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、標題化合物103m  
gを淡黄色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.91 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.11-1.44 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.82 (brs,

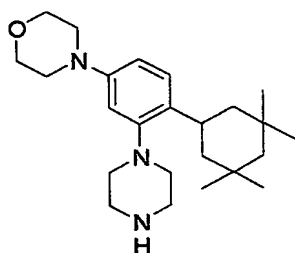
4H), 3.10-3.12 (m, 4H), 3.45 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 3.83-3.85 (m, 4H), 6.62-6.68 (m, 2H), 7.12 (d, J= 8.0Hz, 1H).

ピペラジン環 4 Hは特定できなかった。

【0359】

5 (81e)

4- [3-ピペラジン-1-イル-4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ヘキシル) フェニル] モルホリン



実施例 (81d) で製造された 4- [5-モルホリン-4-イル-2- (3,  
10 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル (103mg, 0.212mmol)、トリフルオロ酢酸  
(1mL, 13.0mmol) およびジクロロメタン (2mL) の混合物を、室  
温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加  
えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、  
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精  
製して、標題化合物 42mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

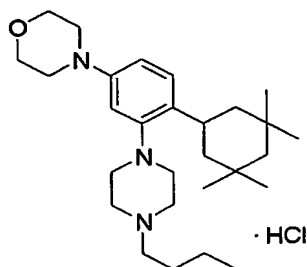
δ : 0.91 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.12-1.45 (m, 6H), 2.80-2.90 (m, 4H),  
20 3.00-3.03 (m, 4H), 3.11-3.13 (m, 4H), 3.45 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 3.80-3.90  
(m, 4H), 6.63 (dd, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.68 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=  
8.4Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0360】

(81f)

4- [3- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩



実施例 (81e) で製造された 4- [3- ピペラジン-1-イル-4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン (14 mg, 0.0363 mmol)、ブチルアルデヒド (0.0097 mL, 0.109 mmol) およびテトラヒドロフラン (0.5 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (23 mg, 0.109 mmol) を加えて、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、4- [3- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリンを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.91 (s, 6H), 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.11 (s, 6H), 1.13-1.54 (m, 10H), 2.39 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.92 (s, 4H), 3.10 (s, 4H), 3.43 (t,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 4H), 6.63 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) . .

この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え

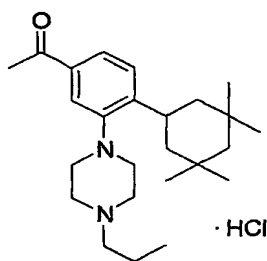
た。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルーヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテルーヘキサン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 17.2 mg を淡赤色固体として得た。

5 MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

【0361】

(実施例 82)

1- [3- (4-プロピルピペラジン-1-イル) -4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] エタノン 塩酸塩

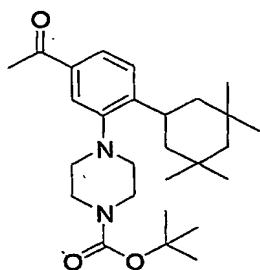


10

【0362】

(82a)

4- [5-アセチル-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



15

実施例 (81c) で製造された 4- [5- (ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (267 mg, 0.382 m



5 m o l)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (0. 1 6 m L, 0. 4 5 8 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2) (4 1 m g, 0. 0 5 7 3 m m o l)、塩化リチウム (4 8. 6 m g, 1. 1 5 m m o l) およびジメチルホルムアミド (3 m L) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 9 0 °C で 6 時間 1 0 分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた。これをセライトに通して濾過し、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 1 6 3 m g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

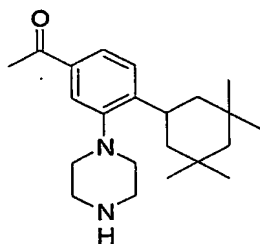
10 δ: 0.94 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.14-1.46 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 2.76-2.92 (m, 4H), 3.61 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.31 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H).

ピペラジン環 4 H 分は特定できなかった。

【 0 3 6 3 】

15 ( 8 2 b )

1- [ 3-ピペラジン-1-イル-4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル ] エタノン



20 実施例 ( 8 2 a ) で製造された 4- [ 5-アセチル-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1 6 3 m g, 0. 3 6 8 m m o l)、ジエチルエーテル (2 m L) およびヘプタン (2 m L) の混合物を、室温で撹拌した。これに 4 N 塩化水素酢酸

エチル溶液 (2 mL, 8 mmol) を加えて、18時間30分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。これをセライトに通して濾過して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 58 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

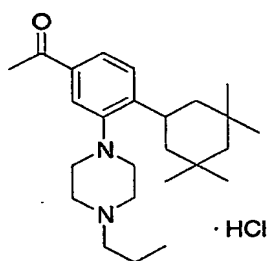
δ: 0.94 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.14-1.46 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 2.99-3.17 (m, 4H), 3.62 (tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.64 (dd, J= 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.69 (d, J= 2.0Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0364】

(82c)

1- [3- (4-プロピルピペラジン-1-イル) -4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] エタノン 塩酸塩



実施例 (82b) で製造された 1- [3-ピペラジン-1-イル-4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] エタノン (19 mg, 0.0555 mmol)、プロピオンアルデヒド (0.0119 mL, 0.166 mmol) およびテトラヒドロフラン (0.3 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (35 mg, 0.166 mmol) を加えて、室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエ

ーテルで抽出した。分取した有機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、1-〔3-（4-プロピルピペラジン-1-イル）-4-（3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル）フェニル〕エタノンを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.90-0.97 (m, 9H), 1.13 (s, 6H), 1.14-1.45 (m, 8H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (brs, 4H), 2.90-3.00 (m, 4H), 3.59 (tt,  $J=12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

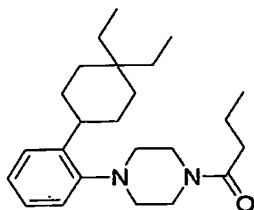
10 この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた得られた残渣を残渣にジエチルエーテル-ヘプタンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル-ヘプタン溶液を除去して得た固体を乾燥して、標題化合物 15. 5 mg を無色固体として得た。

15 MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $\text{MH}^+$ ).

【0365】

(実施例 83)

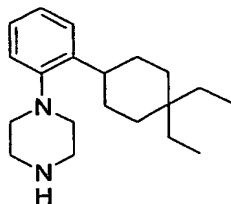
1-〔4-〔2-（4, 4-ジエチルシクロヘキシル）フェニル〕ピペラジン-1-イル〕ブタン-1-オン



【0366】

(83a)

1-〔2-（4, 4-ジエチルシクロヘキシル）フェニル〕ピペラジン



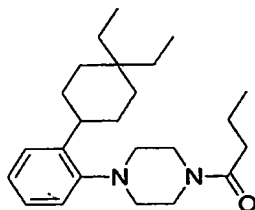
実施例 (38b) において製造された 4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.12 g, 2.80 mmol)、トリフルオロ酢酸 (10 mL, 130 mmol) およびジクロロメタン (10 mL) の混合物を、外温 0℃ で 10 分間攪拌し、さらに室温に昇温して 30 分間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウムを徐々に加えて塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して、標題化合物 912 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 301 (MH<sup>+</sup>).

【0367】

(83b)

1-[4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-1-オン



実施例 (83a) において製造された 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (30 mg, 0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (15 mg, 0.15 mmol) を

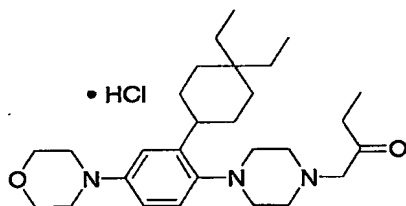
加え、外温 0℃で撹拌した。その混合液に撹拌しながら塩化ブチリル (0.015 mL, 0.14 mmol) を加え、外温 0℃で9時間30分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、セライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 27 mg を黄色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

【0368】

(実施例 84)

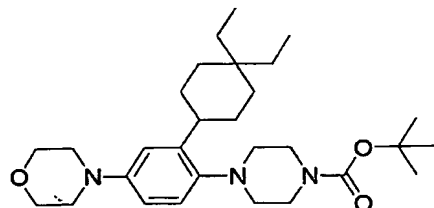
10 1- {4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩



【0369】

(84a)

15 4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-イル] フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



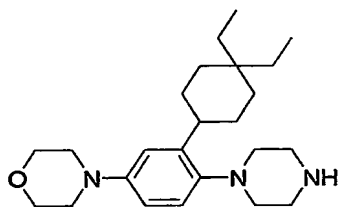
実施例 (38c) で製造された 4- [4-ブromo-2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (500 mg, 1.0 mmol) のキシレン (10 mL) 溶液に、モルホリン (24

5 mg, 2.82 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (450 mg, 4.68 mmol)、トリ- t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (340 mg, 1.17 mmol) および酢酸パラジウム (II) (105 mg, 0.47 mmol) を加え、窒素雰囲気下に外温 100℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで空冷した後、セライトに通して濾過した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で油水分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して得た濾液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 573 mg を白色固体として得た。

## 【0370】

(84b)

4- [3- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-ピペラジーン-1-イルフェニル] モルホリン



15 実施例 (84a) で製造された 4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-イル] フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (573 mg, 1.18 mmol)、トリフルオロ酢酸 (10 mL, 130 mmol) およびジクロロメタン (10 mL) の混合物を、外温 0℃ で 10 分間攪拌し、さらに室温に昇温して 30 分間攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、そこに炭酸カリウムを加えて塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して

、標題化合物 354 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.75-0.85 (m, 6H), 1.16-1.68 (m, 13H), 2.76-2.79 (m, 4H), 2.98-3.00 (m, 4H), 3.11-3.13 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 4H), 6.70 (dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz, 1H),

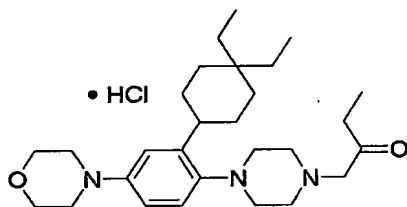
5 6.81 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0371】

(84c)

1- [4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-モルホリン-4-  
10 イルフェニル] ピペラジン-1-イル] ブタン-2-オン 塩酸塩



実施例 (84b) で製造した 4- [3- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル)  
-4-ピペラジン-1-イルフェニル] モルホリン (20 mg, 0.052 mmol)  
o 1) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (11 mg, 0  
15 .078 mmol) および 1-ブromo-2-ブタン (9.4 mg, 0.063  
mmol) を加え外温 80℃で2時間5分撹拌した。空冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、セライトに通して濾過し、  
濾液を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル/ヘプタン) で精製して、1- [4- [2- (4, 4-ジエチルシクロ  
20 ヘキシル) -4-モルホリン-4-イルフェニル] ピペラジン-1-イル] ブタ  
ン-2-オンを得た。この化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチ  
ル溶液 (0.020 mL, 0.080 mmol) を加えた。この溶液を減圧濃縮  
し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化させた。この固体を超音波処理により

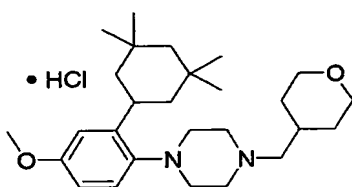
粉碎後、上澄みのヘキサン溶液を除去した。得られた残渣固体を減圧乾燥し、標題化合物 25 mg を白色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 493 ( $MH^+$ ).

【0372】

5 (実施例 85)

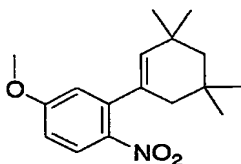
1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩



【0373】

10 (85a)

4-メトキシ-1-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン



3-ヨード-4-ニトロアニソール (4.21 g, 15.1 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 mL) 溶液に、実施例 (4b) で製造された 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) [1,3,2]ジオキサボロラン (4.78 g, 18.1 mmol)、りん酸三カリウム (4.81 g, 22.7 mmol) と水 (3 mL) を加えた。その混合物に窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (870 mg, 0.755 mmol) を加えた。次いでこの混合物を外温 70°C で 13 時間攪拌した。反応混合物に、テトラキス (



トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (870mg, 0.755mmol) と水 (3mL) を追加し、外温100℃でさらに26時間撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加えてセライトに通して濾過した。濾液を濃縮して得た残渣を酢酸エチルで抽出し、その有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、

5 標題化合物 1.5g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.05 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 1.99 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 3H), 5.35 (m, 1H), 6.68 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=9.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H).

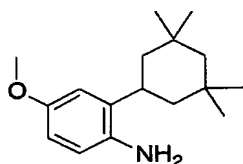
10

【0374】

(85b)

4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル  
アミン

15



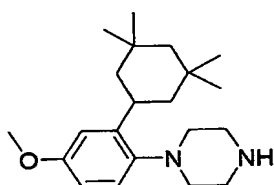
実施例 (85a) で製造された 4-メトキシ-1-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン (1.0g, 3.46mmol)、10%パラジウムカーボン (500mg, 含水)、メタノール (8mL) およびテトラヒドロフラン (2mL) の混合物を、水素ガス雰囲気下、室温常圧で一夜撹拌した。その混合物をセライトに通し触媒を濾去して、濾液を濃縮した。標題化合物の粗生成物を褐色油状物として得た。この粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

20

【0375】

(85c)

1- [4-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル] ピペラジン



- 5 実施例 (85b) で製造された 4-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニルアミンの粗生成物、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (770 mg, 4.33 mmol) および 1, 2-ジクロロベンゼン (10 ml) の混合物を、外温 220°C で 2 時間撹拌した。反応途中、窒素ガスにより、系内の過剰の塩化水素ガスを数回除去した。ビス (2-クロロエチル)
- 10 ) アミン塩酸塩 (180 mg, 1.01 mmol) を追加し、同条件下で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 660 mg を褐色固体として得た。
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

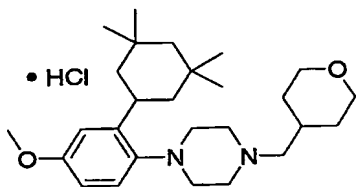
- δ : 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.15-1.34 (m, 4H), 1.42-1.45 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 4H), 2.99-3.02 (m, 4H), 3.63 (tt, J= 13, 2.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.69 (dd; J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.77 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8.8Hz, 1H).
- 20

【0376】

(85d)

1- [4-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]

エニル] - 4 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩



実施例 (85c) で製造した 1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テ  
トラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (10mg, 0.030mm  
o1) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、テトラヒドロピラニル-4-カ  
5 ルバルデヒド (5.2mg, 0.045mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素  
ナトリウム (13mg, 0.061mmol) および酢酸 (1.8mg, 0.0  
30mmol) を順次加え、室温で60分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた  
10 残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精  
製して、1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキ  
シル) フェニル] - 4 - (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジンを  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ: 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.15-1.35 (m, 6H), 1.41-1.48 (m, 2H), 1.68-1.72  
(m, 2H), 1.74-1.85 (m, 1H), 2.25 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.55 (brs, 4H), 2.84 (brs,  
4H), 3.39 (ddd, J=12, 12, 2.0Hz, 2H), 3.60 (tt, J=12, 2.8Hz, 1H), 3.78 (s,  
3H), 3.97 (ddd, J=12, 2.4, 2.0Hz, 2H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.77  
(d, J=2.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H).

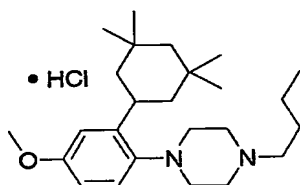
20 得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.0  
10mL, 0.040mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣に  
ヘキサンを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除  
去し、残渣固体を減圧乾燥し、標題化合物 13.6mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 429 (MH<sup>+</sup>).

【0377】

(実施例86)

1-ブチル-4-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロ  
5   ヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例(85c)で製造した1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テ  
トラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(10mg, 0.030mm  
o1)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、ブチルアルデヒド(3.3mg  
10   , 0.045mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(13mg, 0  
.061mmol)、および酢酸(1.8mg, 0.030mmol)を順次加え  
、室温で60分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢  
酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、1-ブチル-4-[4  
15   -メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]  
ピペラジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.92 (s, 6H), 0.94 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.15-1.54 (m, 10H),  
2.34-2.40 (m, 2H), 2.57 (br, 4H), 2.87 (br, 4H), 3.59 (tt, J= 12, 2.8Hz, 1H),  
20   3.77 (s, 3H), 6.67 (dd, J= 8.8, 3.2Hz, 1H), 6.75 (d, J= 3.2Hz, 1H), 7.08 (d,  
J= 8.8Hz, 1H).

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.0  
10mL, 0.040mmol)を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣に

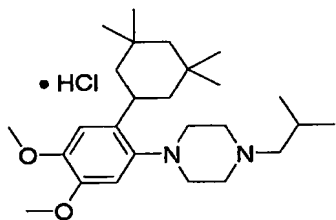
ヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除去し、残渣固体を減圧乾燥することにより、標題化合物 8. 6 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

5       【0378】

(実施例 87)

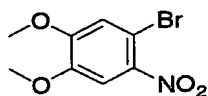
1- [4, 5-ジメトキシ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-イソブチルピペラジン 塩酸塩



10       【0379】

(87a)

1-ブロモ-4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゼン



濃硝酸 (14 mL) と酢酸 (42 mL) の混合液を攪拌しながら 10℃ に冷やし、その攪拌溶液に 4-ブロモ-1, 2-ジメトキシベンゼン (2 g, 9.21 mmol) を徐々に加えた。その反応混合物を 15℃ に昇温させ、さらに 60 分間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し攪拌しながら氷水を加えた後、それをエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水と炭酸カリウムで中和した後に、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をエタノールから再結晶することで、標題化合物 2.09 g を淡黄色結晶として得た。

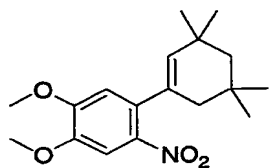
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

【0380】

(87b)

4, 5-ジメトキシ-1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
5   ヘキサ-1-エニル) ベンゼン



実施例(87a)で製造された1-ブロモ-4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゼン(1.06g, 4.04mmol)の1, 2-ジメトキシエタン(30mL)溶液に、実施例(4b)で製造された4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)[1, 3, 2]ジオキサボロラン(1.28g, 4.85mmol)、りん酸三カリウム(1.29g, 6.06mmol)および水(1.5mL)を加えた。その混合物に窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(230mg, 0.20mmol)を加えた。次いでこの混合物を外温70℃で13時間攪拌し、さらに外温100℃で3時間攪拌した。反応混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(230mg, 0.20mmol)と水(2mL)を追加し、さらに外温を100℃で9時間攪拌し、ついで外温70℃で11時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルを加えてセライトに通して濾過した。濾液を濃縮し酢酸エチルで抽出して得た有機層を、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、標題化合物1.1gを褐色油状物として得た。

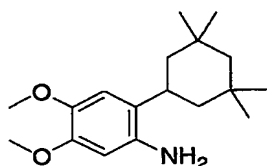
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 1.06 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.42 (s, 2H), 1.99 (d, J= 1.6Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.32 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H).

【0381】

(87c)

5 4, 5-ジメトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニルアミン

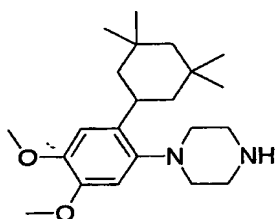


10 実施例(87b)で製造された4, 5-ジメトキシ-1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン(1.0g, 3.13mmol)、10%パラジウムカーボン(500mg, 含水)、メタノール(8mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物を、水素ガス雰囲気下、室温常圧で13時間攪拌した。混合物をセライトに通し触媒を濾去して、濾液を濃縮した。標題化合物の粗生成物を黄色油状物として得た。この粗生成物は精製することなく次の反応に用いた。

15 【0382】

(87d)

1-[4, 5-ジメトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン



20 実施例(87c)で製造された4, 5-ジメトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミンの粗生成物、ビス(2-クロロエ

チル) アミン塩酸塩 (700 mg, 3.91 mmol) および 1, 2-ジクロロベンゼン (10 ml) の混合物を外温 220℃ で 2 時間撹拌した。反応途中、数回窒素ガスを吹き込み、系内の過剰の塩化水素ガスを除去した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 490 mg を褐色油状物として得た。

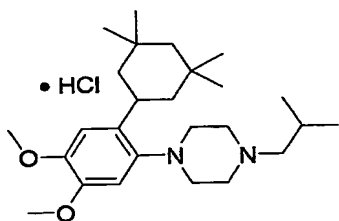
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.15-1.43 (m, 6H), 2.80-2.83 (m, 4H), 3.00-3.03 (m, 4H), 3.63 (tt, J = 13, 2.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H).

【0383】

(87e)

1- [4, 5-ジメトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-イソブチルピペラジン 塩酸塩



実施例 (87d) で製造した 1- [4, 5-ジメトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (10 mg, 0.028 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、イソブチルアルデヒド (3.0 mg, 0.042 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (12 mg, 0.057 mmol) および酢酸 (1.7 mg, 0.028 mmol) を順次加え、室温で 60 分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液



を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、1-[4,5-ジメトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-イソブチルピペラジンを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

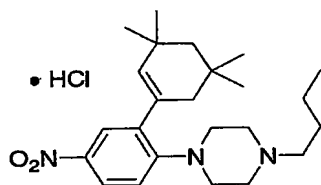
$\delta$  : 0.86-1.44 (m, 6H), 0.93 (s, 6H), 0.93 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6H), 1.12 (s, 6H), 1.82 (m, 1H), 2.15 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (br, 4H), 2.87 (br, 4H), 3.61 (tt,  $J=13, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.76 (s, 1H).

10 得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液（0.010 mL, 0.040 mmol）を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除き、残渣固体を減圧乾燥後、標題化合物 10.3 mg を白色固体として得た。  
MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $\text{MH}^+$ ).

【0384】

15 (実施例 88)

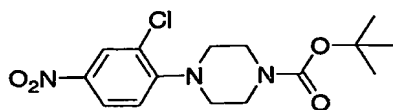
1-ブチル-4-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0385】

20 (88a)

4-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン (5 g, 27.1 mmol)、1-ピ  
ペラジンカルボン酸 t-ブチルエステル (5 g, 26.8 mmol) およびジメ  
チルホルムアミド (10 mL) の混合物を、外温 130℃ で 3 時間 30 分攪拌し  
5 た。空冷した反応混合物に水を加えた後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層  
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、  
濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ  
ル/ヘプタン) で精製し、標題化合物 5.93 g を黄色固体として得た。

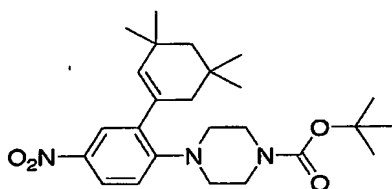
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

10 δ : 1.49 (s, 9H), 3.15 (dd, J= 5.2, 4.8Hz, 4H), 3.63 (dd, J= 5.2, 4.8Hz, 4H),  
7.04 (d, J= 8.8Hz, 1H), 8.11 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 8.27 (d, J= 2.8Hz, 1H).

【0386】

(88b)

4-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-  
15 エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例 (88a) で製造された 4-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)ピペ  
ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (5.93 g, 17.3 mmol)  
の 1,2-ジメトキシエタン (70 mL) 溶液に、実施例 (4b) で製造された  
20 4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘ  
キサ-1-エニル) [1,3,2]ジオキサボロラン (5.5 g, 20.8 mmol)、  
りん酸三カリウム (5.51 g, 26. mmol) および水 (3 mL) を加

えた。その混合物に窒素雰囲気下、室温で攪拌しながら、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.0 g, 0.865 mmol）を加えた。次いでこの混合物を外温 80℃で3時間攪拌し、続いて外温 100℃で7時間攪拌した。反応混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（830 mg, 0.718 mmol）を追加し、さらに22時間30分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えてセライトに通して濾過した。濾液を濃縮した残渣を酢酸エチルで抽出後、得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物 1.08 g を橙色油状物として得た。

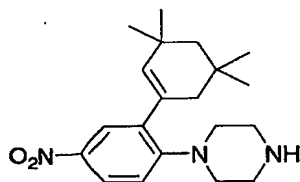
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.03 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.42 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 2.11 (s, 2H), 3.07-3.10 (m, 4H), 3.53-3.56 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 6.94 (d, J= 8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J= 2.8Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H).

【0387】

(88c)

1-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン



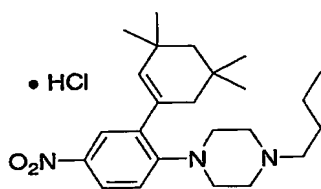
実施例（88b）で製造された 4-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル（300 mg, 0.676 mmol）のジクロロメタン（3 mL）溶液を、外温 0℃で攪拌した。そこにトリフルオロ酢酸（1 mL）を 1

5 分間かけて徐々に滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら、90分間攪拌した。反応混合物を氷冷しながら、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした。それを酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物180mgを淡黄色固体として得た。

【0388】

(88d)

1-ブチル-4-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例(88c)で製造した1-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン(10mg, 0.029mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、ブチルアルデヒド(3.2mg, 0.044mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(12mg, 0.058mmol)および酢酸(2mg, 0.029mmol)を順次加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、1-ブチル-4-[4-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.25 (m, 1H), 1.32-1.38

(m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 2.11 (d, J= 1.6Hz, 2H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.56 (br, 4H), 3.19 (br, 4H), 5.67 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.94 (d, J= 9.2Hz, 1H), 7.92 (d, J= 2.8Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 9.2, 2.8Hz, 1H).

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 0 1 0 mL, 0. 0 4 0 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除

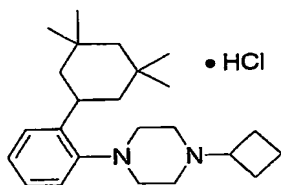
去し、残渣を濃縮後、標題化合物 6. 3 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

【0389】

(実施例 89)

1-シクロブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8 b) で製造した 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ヘキシル) フェニル] ピペラジン (20 mg, 0. 0 6 7 mmol) のテトラ  
ヒドロフラン (1 mL) 溶液に、シクロブタン (7. 0 mg, 0. 1 mmol  
)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (28 mg, 0. 1 3 mmol) およ  
び酢酸 (4 mg, 0. 0 6 7 mmol) を順次加え室温で 30 分間攪拌した。反  
応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層  
を濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ  
チル/ヘプタン) で精製して、1-シクロブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5  
-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジンを得た。得られた化合物  
を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 0 2 5 mL, 0. 1

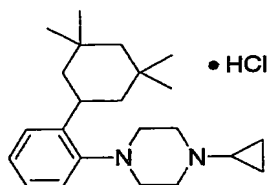
0.0 mmol)を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化させた。超音波処理で固体を粉碎し、上澄みのヘキサン溶液を除去した。残渣固体を減圧乾燥することにより、標題化合物 17.6 mg を白色固体として得た。

5 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

【0390】

(実施例90)

1-シクロプロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



10

実施例(8b)で製造した1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(30 mg, 0.1 mmol)のメタノール(3 mL)溶液に、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリメチルシラン(105 mg, 0.6 mmol)、シアノトリヒドロほう素ナトリウム(28.3 mg, 0.45 mmol)、酢酸(60.1 mg, 1 mmol)およびモレキュラーシーブス3A(50 mg)を順次加え外温80℃で5時間30分撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、1-シクロプロピル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを白色固体として得た。得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.040 m

15

20

L, 0.160 mmol) を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理で粉碎した。上澄みのヘキサン溶液を除去して得た残渣固体を減圧乾燥することにより、標題化合物 37.7 mg を白色固体として得た。

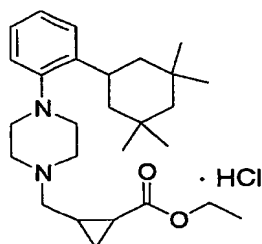
5 MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

【0391】

(実施例 91)

2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]  
ピペラジーン-1-イルメチル} シクロプロパンカルボン酸エチルエステル 塩酸

10 塩



実施例 (8b) において製造された 1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (2.1 g, 7 mmol) を出発原料に用いた。ブチルアルデヒドの代わりに 2-ホルミル-1-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (シス・トランス混合物、トランス体を多く含む) を用い、実施例 (4g) と同様に反応させ、同様の処理を行って 2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イルメチル} シクロプロパンカルボン酸エチルエステル 2.4 g を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.77-0.81 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.25-1.36 (m, 9H), 1.37-1.50 (m, 3H), 2.33-2.84 (m, 6H), 2.94 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.56 (tt, J=

12.8, 2.8Hz, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.22 (d, J= 7.6Hz, 1H).

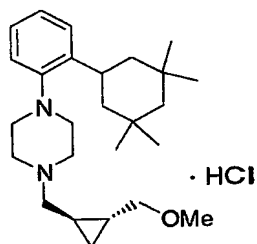
この化合物の 48 mg を実施例 (4 g) と同様の方法で塩酸塩化して、標題化合物 52 mg を無色固体として得た。

5 MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>).

【0392】

(実施例 92)

トランス-1-(2-メトキシメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



10

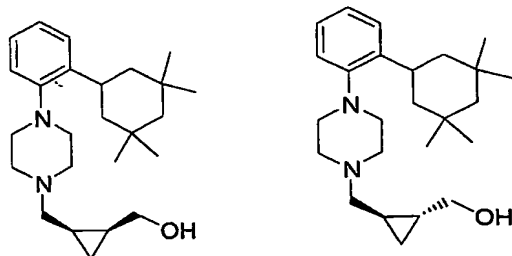
【0393】

(92a)

シス-(2-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロピル)メタノール

15 および

トランス-(2-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロピル)メタノール





水素化リチウムアルミニウム (1.78 mg, 4.68 mmol) を無水テトラヒドロフラン (15 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下に室温で撹拌した。この懸濁液に、実施例 (91) で製造された 2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イルメチル} シクロプロパ  
ンカルボン酸エチルエステル (1 g, 2.34 mmol) の無水テトラヒドロフ  
ラン (15 mL) 溶液を加え、室温で1時間30分撹拌した。反応混合物にふっ  
化ナトリウム (1 g) を加え、窒素を吹き込みながら水 (0.4 mL) を徐々に  
加えた。1時間撹拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残  
渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製  
した。シス- (2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イルメチル} シクロプロピル) メタノール 1.7  
3 mg を無色結晶として、さらに、トランス- (2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イルメチル} シクロプロピル) メタノール 5.96 mg を無色油状物として得た。

シス体 :  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.26 (q,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 0.83-0.88 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H),  
1.15-1.46 (m, 8H), 2.24 (dd,  $J=13.2, 13.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.60 (br, 4H), 2.75 (dd,  
 $J=13.2, 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.87-3.00 (m, 4H), 3.12 (dd,  $J=13.2, 13.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.55  
(tt,  $J=12.8, 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.02 (dd,  $J=13.2, 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.04-7.16 (m, 3H),  
7.21 (dd,  $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$ , 1H).

OHの1Hは特定できなかった。

トランス体 :  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

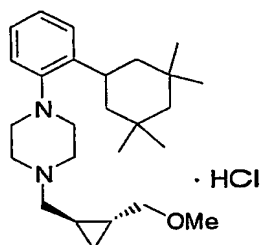
$\delta$  : 0.41-0.47 (m, 1H), 0.49-0.55 (m, 1H), 0.90 (s, 6H), 1.12 (s, 6H),  
1.15-1.47 (m, 8H), 2.30 (dd,  $J=12.8, 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.44 (dd,  $J=12.8, 6.4\text{ Hz}$ ,  
1H), 2.70 (br, 4H), 2.94 (t,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 4H), 3.45-3.60 (m, 3H), 7.04-7.17 (m,  
3H), 7.21 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{ Hz}$ , 1H).

OHの1Hは特定できなかった。

【0394】

(92b)

5 トランス-1-(2-メトキシメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



水素化ナトリウム(60%, 油性)(31mg, 0.78mmol)をジメチルホルムアミド(3mL)に懸濁し、窒素雰囲気下に室温で撹拌した。この懸濁液に、実施例(91a)で製造されたトランス-(2-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロピル)メタノール(60mg, 0.156mmol)のジメチルホルムアミド(3mL)溶液を加え、同条件下に30分間撹拌した。その反応混合物を氷水で冷却した後、ヨードメタン(0.015mL, 0.241mmol)を加えた。次いでこの反応混合物を、室温に昇温させながら3時間30分撹拌した。

10 反応混合物を外温0℃で冷却し、窒素を吹きかけながら水を注意深く加えた。次いで、これに酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水で2回、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、トランス-1-(2-

20 メトキシメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン28mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.42-0.48 (m, 1H), 0.49-0.55 (m, 1H), 0.80-0.96 (m, 2H), 0.92 (s, 6H),  
1.12 (s, 6H), 1.13-1.35 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 2.36 (dd, J= 12.8, 6.8Hz,  
1H), 2.39 (dd, J= 12.8, 6.8Hz, 1H), 2.66 (br, 4H), 2.94 (t, J= 5.2Hz, 4H),  
5 3.22 (dd, J= 10.0, 7.2Hz, 1H), 3.32 (dd, J= 10.0, 6.4Hz, 1H), 3.34 (s, 3H),  
3.57 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.21 (dd, J= 7.2, 1.2Hz,  
1H).

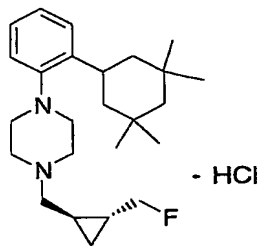
これをジクロロメタンに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この  
溶液に窒素を吹き付けて溶媒を除去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加  
10 えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除  
去して得た残渣固体を、窒素吹き付けにより乾燥し、白色固体の標題化合物 13  
mg を得た。

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

【0395】

15 (実施例 93)

トランス-1-(2-フルオロメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (92a) において製造されたトランス-1-(4-[2-(3, 3,  
20 , 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチ  
ル)シクロプロピル)メタノール (60 mg, 0.156 mmol) のジクロロ  
メタン (5 mL) 溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (0.

0.52 mL, 0.394 mmol) を加え、窒素雰囲気下に室温で2時間撹拌した。反応混合物を外温0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて撹拌した。続いてこれに酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、トランス-1-(2-フルオロメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン17mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.50-0.64 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.93-1.03 (m, 1H), 1.05-1.47 (m, 13H), 2.32 (dd, J= 12.8, 6.8Hz, 1H), 2.45 (dd, J= 12.8, 6.0Hz, 1H), 2.69 (br, 4H), 2.94 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.56 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 4.21 (ddd, J= 48.8, 9.6, 7.2Hz, 1H), 4.34 (ddd, J= 48.8, 9.6, 7.2Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.21 (d, J= 7.2, 1H).

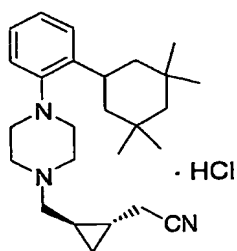
これをジクロロメタンに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液に窒素を吹き付けて溶媒を除去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去し、得られた残渣固体を窒素を吹き付けにより乾燥し、白色固体の標題化合物16mgを得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

【0396】

(実施例94)

トランス-1-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロピル}アセトニトリル 塩酸塩

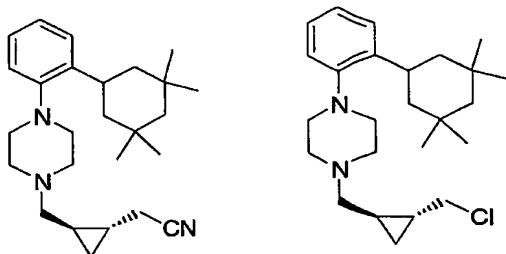


【0397】

(94a)

5 トランス- (2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)  
フェニル] ピペラジーン-1-イルメチル} シクロプロピル) アセトニトリル  
 および

トランス-1- (2-クロロメチルシクロプロピルメチル) -4- [2- (3,  
3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン



10 実施例 (92a) において製造されたトランス- (2- {4- [2- (3, 3  
 , 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イルメチ  
 ル} シクロプロピル) メタノール (60 mg, 0.156 mmol) のジクロロ  
 15 メタン (5 mL) 溶液を、窒素雰囲気下に外温 0℃で攪拌した。この混合物に、  
 トリエチルアミン (0.065 mL, 0.468 mmol) およびメタンスルホ  
 ニルクロリド (0.018 mL, 0.233 mmol) を順次加え、同条件下で  
 30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸  
 エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で  
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮し

た。得られた残渣を、ジメチルスルホキシド（3 mL）に再溶解し、そこにテトラブチルアンモニウムヨード（12 mg, 0.032 mmol）およびシアン化カリウム（34 mg, 0.522 mmol）を加えて、外温70℃で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水で2回、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製後、トランスー（2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イルメチル} シクロプロピル) アセトニトリル8 mgを無色油状物として、さらに、トランスー1- (2-クロロメチルシクロプロピルメチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン19 mgを無色油状物として各々得た。

トランスー（2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イルメチル} シクロプロピル) アセトニトリル：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ：0.53-0.65 (m, 2H), 0.87-1.00 (m, 8H), 1.12 (s, 6H), 1.22-1.47 (m, 6H), 2.30-2.50 (m, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.94 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.56 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.21 (dd, J= 7.2, 1.6Hz, 1H).

トランスー1- (2-クロロメチルシクロプロピルメチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン：

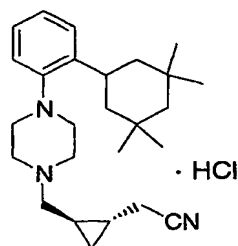
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ：0.55-0.66 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.94-1.11 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.46 (m, 6H), 2.33 (dd, J= 12.8, 6.8Hz, 1H), 2.45 (dd, J= 12.4, 6.4Hz, 1H), 2.68 (br, 4H), 2.94 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.47 (dd, J= 11.2, 7.6Hz, 1H), 3.50 (dd, J= 11.2, 7.6Hz, 1H), 3.56 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.21 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H).

## 【0398】

(94b)

トランスー(2-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-イルメチル}シクロプロピル)アセトニトリル 塩酸塩



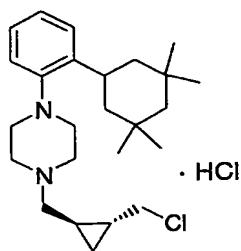
実施例(94a)で得られたトランスー(2-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-イルメチル}シクロプロピル)アセトニトリル(8mg)をジクロロメタンに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液に窒素を吹き付けて溶媒を除去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た残渣固体を、窒素吹き付けにより乾燥し、淡褐色固体の標題化合物8mgを得た。

MS m/e (ESI) 394(MH<sup>+</sup>).

## 【0399】

(実施例95)

トランスー1-(2-クロロメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (94a) で得られたトランス-1-(2-クロロメチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (19mg) をジクロロメタンに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液に窒素を吹き付けて溶媒を除去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た残渣固体に、窒素を吹き付けて乾燥し、淡赤色固体の標題化合物 22mg を得た。

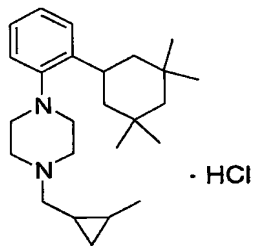
MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>).

10

【0400】

(実施例 96)

1-(2-メチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



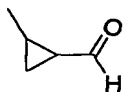
15

【0401】

(96a)

2-メチル-1-シクロプロパンカルバルデヒド



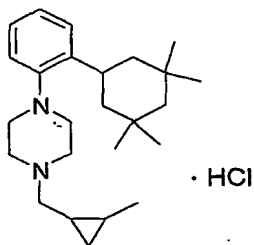


オキサリルクロリド (0.916 mL, 10.5 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下に内温  $-65^{\circ}\text{C}$  以下に冷却した。そこに、無水ジメチルスルホキシド (1.49 mL, 21 mmol) を15分間かけて滴下した。次いでこの反応混合物を  $-20^{\circ}\text{C}$  まで一旦昇温させてから、再び  $-65^{\circ}\text{C}$  以下に冷却した。その反応混合物に、2-メチルシクロプロパンメタノール (258 mg, 3 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液を10分間かけて滴下した。同条件下で30分間攪拌後、その混合物にトリエチルアミン (4.18 mL, 30 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温させた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルおよび水を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。分取した有機層を飽和クエン酸水溶液で2回、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液を減圧下濃縮後、シクロプロパン環部位のシス・トランス体の混合物として、淡黄色油状の標題化合物の粗生成物 730 mg を得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

【0402】

(96b)

1-(2-メチルシクロプロピルメチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) において製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチル

シクロヘキシル) フェニル] ピペラジン (300 mg, 1 mmol)、実施例 (9  
6 a) で製造された 2-メチル-1-シクロプロパンカルバルデヒドの粗生成物  
(365 mg) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、トリアセト  
キシ水素化ほう素ナトリウム (424 mg, 2 mmol) および酢酸 (0.05  
5 7 mL, 1 mmol) を順次加え、室温で 15 時間 30 分撹拌した。反応混合物  
に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで抽  
出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製後、シクロプロパン環部  
10 位のシス・トランス体混合物として、1-(2-メチルシクロプロピルメチル)  
-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペ  
ラジン 163 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.24-0.32 (m, 2H), 0.50-0.55 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 1.06 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  
15 3H), 1.12 (s, 6H), 1.16-1.48 (m, 6H), 2.18 (dd,  $J=12.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H x 0.85),  
2.33 (dd,  $J=12.0, 6.4\text{Hz}$ , 1H x 0.15), 2.50 (dd,  $J=12.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H x 0.85),  
2.56 (dd,  $J=12.4, 6.4\text{Hz}$ , 1H x 0.15), 2.67 (br, 4H), 2.95 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H),  
3.58 (tt,  $J=12.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J=7.2, 1.2\text{Hz}$ ,  
1H).

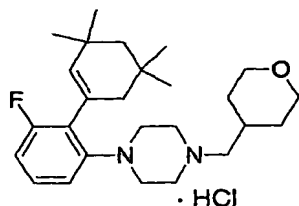
20 これをジクロロメタンに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この  
溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ濾取し  
た。これを減圧乾燥し、シクロプロパン環部位のシス・トランス体混合物として  
、白色固体の標題化合物 156 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369 ( $\text{MH}^+$ ).

25 【0403】

(実施例 97)

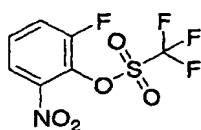
1- [3-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン  
塩酸塩



5       【0404】

(97a)

トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-6-ニトロフェニルエステル



2-フルオロ-6-ニトロフェノール (5 g, 31.83 mmol)、トリエチル  
 10       ルアミン (22 mL, 157.84 mmol) およびジクロロメタン (100 mL) の混合物を、窒素雰囲気下に氷-メタノール浴を用い冷却した。その混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8 mL, 47.55 mmol) を20分間かけて滴下した後、同条件下で50分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取  
 15       した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、標題化合物 8.02 g を黄褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20       δ: 7.52-7.63 (m, 2H), 7.98 (dt, J= 8.0, 2.0Hz, 1H).

【0405】

(97b)

1-フルオロ-3-ニトロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン



- 5 実施例(97a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-6-ニトロフェニルエステル(2.89g, 10mmol)、実施例(4b)で製造された4,4,5,5-テトラメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)[1,3,2]ジオキサボロラン(3.17g, 12mmol)、トルエン(30mL)およびエタノール(15mL)の混合物に、  
 10 炭酸ナトリウム(1.6g, 15.1mmol)、純水(0.9mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.15g, 1mmol)を加え、窒素雰囲気下に外温100℃で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。  
 15 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物2.25gを淡黄色油状物として得た。

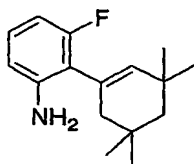
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 1.04 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.42 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 5.34 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.33 (ddd, J=8.0, 8.0, 5.2Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.2Hz, 1H).

【0406】

(97c)

3-フルオロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン



実施例 (97b) で製造された 1-フルオロ-3-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) ベンゼン (2.25 g, 8.11 mmol) のエタノール (45 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (150 mg, 2.8 mmol)、水 (15 mL) および鉄粉 (1.6 g, 28.65 mmol) を加え、外温 90℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 632 mg を淡黄色油状物として得た。

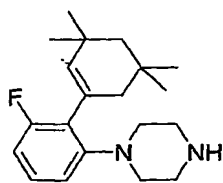
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.06 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.44 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 3.86 (brs, 2H), 5.51 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.43 (ddd, J= 8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 6.46 (ddd, J= 8.0, 1.2, 0.8Hz, 1H), 6.96 (ddd, J= 8.4, 8.0, 6.4Hz, 1H).

【0407】

(97d)

1-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン



実施例 (97c) で製造された 3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラ

メチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニルアミン (623 mg, 2.52 mmol) の1, 2-ジクロロベンゼン (7 mL) 溶液に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (560 mg, 3.14 mmol) を加えて、窒素雰囲気下にて外温 200℃で5時間加熱還流した。反応途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、塩化水素ガスを除去した。室温まで冷却した反応混合物に、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、飽和炭酸ナトリウム水溶液および水を加えて油水分配した。水層をさらに酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、

5 標題化合物 214 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.05 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.42 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 2.95 (brs, 8H), 5.43 (s, 1H), 6.74 (ddd, J= 8.4, 8.0, 0.8Hz, 1H), 6.79 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.12 (ddd, J= 8.0, 8.0, 6.4Hz, 1H).

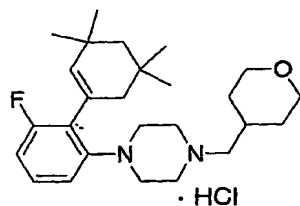
15 NHの1Hは特定できなかった。

【0408】

(97e)

1-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン

20 塩酸塩



実施例 (97d) で製造された 1-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン (115 mg,

0.363 mmol)、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (62 mg, 0.543 mmol) およびテトラヒドロフラン (7 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (154 mg, 0.726 mmol) と酢酸 (0.021 mL, 0.363 mmol) を順次加え、室温で1時間30分撹拌した。  
 5。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、1-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 108 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.06 (s, 6H), 1.08 (s, 6H), 1.23-1.28 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 3H), 1.42 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 2.21 (d, J= 7.2Hz, 2H), 2.48 (brs, 4H), 2.99 (brs, 4H), 3.38 (td, J= 12, 2.4Hz, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.72 (ddd, J= 8.0, 8.0, 0.8Hz, 1H), 6.77 (d, J= 8.0Hz, 1H), 7.10 (ddd, J= 8.0, 8.0, 6.4Hz, 1H).

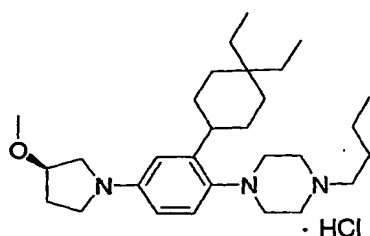
これをジクロロメタンに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、これを濾取した。この固体を減圧乾燥し、標題化合物 97 mg を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>).

【0409】

(実施例98)

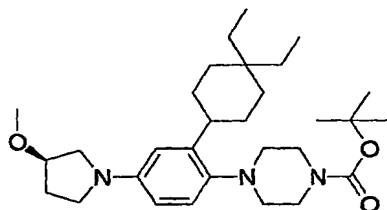
(R)-1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



【0410】

(98a)

(R) - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (3 - メトキシピロ  
 リジン - 1 - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル



実施例 (38c) で製造された 4 - [4 - ブロモ - 2 - (4, 4 - ジエチルシ  
 クロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (4  
 54 mg, 0.947 mmol)、トルエン (10 mL)、(R) - 3 - メトキシピ  
 ロリジン 塩酸塩 (196 mg, 1.42 mmol)、ナトリウム t - ブトキシド  
 (380 mg, 3.95 mmol)、トリー t - ブチルホスホニウムテトラフルオ  
 ロボレート (84 mg, 0.29 mmol)、および酢酸パラジウム (II) (3  
 2 mg, 0.14 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下、外温 90℃ で 5 時間攪  
 拌した。反応混合物の不溶物を濾去して、得られた濾液を減圧下濃縮した。得ら  
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精  
 製して、標題化合物 193 mg を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.82 (t, J= 7.6Hz, 6H), 1.16-1.29 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.48-1.68 (m,  
 8H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.74 (brs, 4H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.13 (br, 4H),

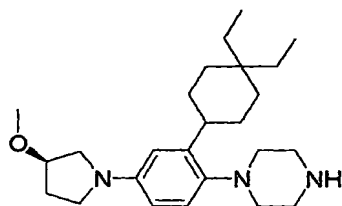


3.28-3.51 (m, 7H), 4.05-4.11 (m, 1H), 6.38 (dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

【0411】

(98b)

5 (R)-1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシ  
ピロリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン



実施例(98a)で製造された(R)-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(193mg, 0.386mmol)、トリフル  
10 オロ酢酸(0.5mL, 6.49mmol)およびジクロロメタン(3mL)の混合物を、室温で14時間30分撹拌した。反応混合物を氷水で冷却しながら5N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
15 で乾燥した。乾燥剤を濾去した濾液を減圧下濃縮して、標題化合物の粗生成物160mgを淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

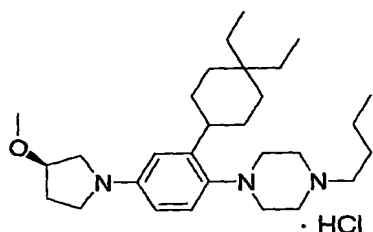
$\delta$  : 0.80 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 6H), 1.15-1.30 (m, 4H), 1.42-1.66 (m, 8H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.79 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.02 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.92-3.00 (m, 1H),  
20 3.28-3.51 (m, 7H), 4.05-4.11 (m, 1H), 6.39 (dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0412】

(98c)

(R) - 1 - プチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン 塩酸塩



- 5 実施例 (98b) で製造された (R) - 1 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジンの粗生成物 (160 mg)、プチルアルデヒド (0.052 mL, 0.584 mmol) およびテトラヒドロフラン (7 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (164 mg, 0.774 mmol) と酢酸 (0.022 mL, 0.384 mmol) を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、(R) - 1 - プチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン 170 mg を淡褐色油状物として得た。
- 10
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 0.80 (t, J= 7.6Hz, 6H), 0.94 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.15-1.40 (m, 6H), 1.45-1.70 (m, 10H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.57 (br, 4H), 2.84 (brs, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.27-3.50 (m, 7H), 4.05-4.10 (m, 1H), 6.37 (dd, J= 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.42 (d, J= 2.8Hz, 1H), 7.08 (d, J= 8.8Hz, 1H).
- 20

これをジクロロメタンに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この

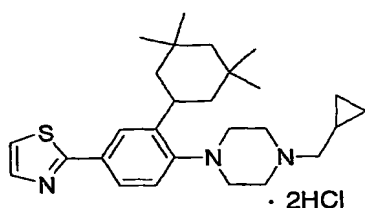
溶液を濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去し、残渣固体を減圧乾燥することで、標題化合物 161mg を灰白色固体として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 456 ( $MH^+$ ).

5       【0413】

(実施例 99)

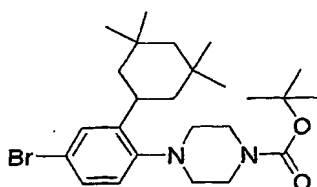
1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
ヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル]ピペラジン 二塩酸塩



10       【0414】

(99a)

4-[4-ブromo-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェ  
ニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



15       実施例 (8a) で製造された 4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシク  
ロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (2.  
93g, 7.31mmol)、酢酸ナトリウム (6g, 73.14mmol) およ  
びメタノール (50mL) の混合物に、臭素 (0.37mL, 7.22mmol)  
20       を加え窒素雰囲気下に室温で 20 分間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナ  
トリウム水溶液、酢酸エチルおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取し

た有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物 2. 67 g を無色結晶として得た。

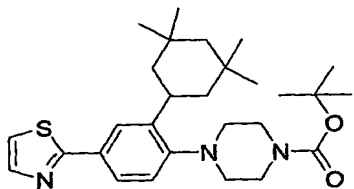
5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.93 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.12-1.45 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.79 (brs, 4H), 3.48 (br, 4H), 3.54 (tt,  $J = 12.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H).

【0415】

10 (99b)

4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例 (99a) で製造された 4-[4-ブromo-2-(3, 3, 5, 5-テ  
15 トラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチル  
エステル (150 mg, 0.313 mmol)、2-(トリブチルすず) チアゾール  
ル (0.16 mL)、ふっ化セシウム (107 mg, 0.704 mmol) および  
ジオキサン (8 mL) の混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラ  
ジウム (0) (40 mg, 0.035 mmol) を加え、外温 100℃ で窒素雰  
20 気下に 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて不溶物を濾去し、濾液  
を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸  
エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物 115 mg を淡黄色結晶として得た。

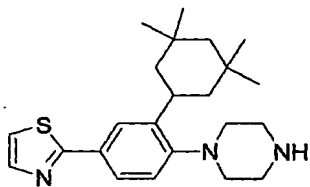
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.15-1.46 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 2.87 (brs, 4H), 3.56 (tt, J= 12.4, 3.2Hz, 1H), 3.59 (br, 4H), 7.09 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J= 3.2Hz, 1H), 7.69 (dd, J= 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.84 (d, J= 3.2Hz, 1H), 7.88 (d, J= 2.4Hz, 1H).

【 0 4 1 6 】

( 9 9 c )

1- [ 2- ( 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル ) - 4-チアゾール - 2-イルフェニル ] ピペラジン



実施例 ( 9 9 b ) で製造された 4- [ 2- ( 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル ) - 4-チアゾール - 2-イルフェニル ] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル ( 1 1 3 m g , 0 . 2 3 4 m m o l )、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 3 m L、3 . 8 9 m m o l ) およびジクロロメタン ( 2 m L ) の混合物を、室温で 1 時間 5 0 分攪拌した。反応混合物を氷水で冷却し、そこに 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより、標題化合物の粗生成物 9 1 m g を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.16-1.50 (m, 6H), 2.90 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.05 (t, J= 4.8Hz, 4H), 3.56 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J= 3.2Hz, 1H), 7.68 (dd, J= 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.82 (d, J= 3.2Hz, 1H),

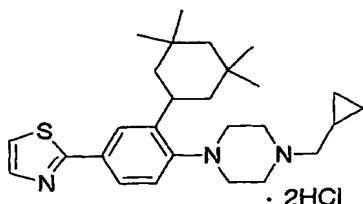
7.86 (d, J= 2.4Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0417】

(99d)

5 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロ  
ヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル]ピペラジン 二塩酸塩



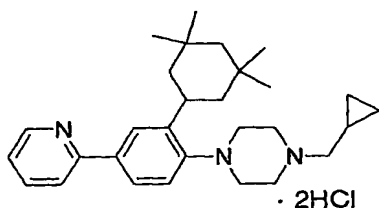
実施例(99c)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシ  
クロヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル]ピペラジン(15mg,  
10 0.039mmol)、シクロプロパンカルバルデヒド(0.006mL, 0.0  
80mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、トリアセトキ  
シ水素化ほう素ナトリウム(21mg, 0.099mmol)と酢酸(0.00  
3mL, 0.052mmol)を順次加え、室温で1時間40分攪拌した。反応  
混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチ  
ルで抽出した。分取した有機層を窒素吹き付けにより濃縮した。得られた残渣を  
15 NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して  
、1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシク  
ロヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル]ピペラジンを得た。これを  
ジクロロメタンに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を窒  
素ガス吹き付けにより濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化さ  
20 せ、超音波処理により粉碎した。上澄みのジエチルエーテル溶液を除去して得た  
残渣固体に窒素ガスを吹き付けて乾燥させ、標題化合物16mgを淡黄色固体と  
して得た。

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

【0418】

(実施例100)

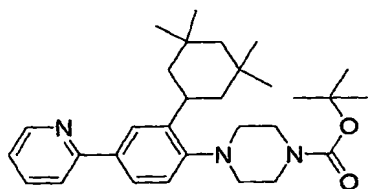
1-シクロプロピルメチル-4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 二塩酸塩



【0419】

(100a)

4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例(99a)で製造された4-[4-ブromo-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(100mg, 0.209mmol)、2-(トリブチルすず)ピリジン(0.08mL, 0.25mmol)、ふっ化セシウム(68mg, 0.448mmol)およびジオキサン(15mL)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(25mg, 0.022mmol)を加え、窒素雰囲気下に外温90℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、標題化合物43mgを淡黄色結

晶として得た。

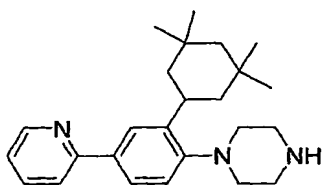
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.94 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.16-1.49 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 2.88 (brs, 4H), 3.59 (br, 4H), 3.61 (tt,  $J=12.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H),  
 5 7.19 (ddd,  $J=7.2, 4.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.89 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (ddd,  $J=4.8, 1.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H).

【0420】

(100b)

1-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
 10 キシル) フェニル] ピペラジン



実施例(100a)で製造された4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボ  
 ン酸t-ブチルエステル(42mg, 0.088mmol)、トリフルオロ酢酸(  
 15 0.1mL、1.30mmol)およびジクロロメタン(1mL)の混合物を、  
 室温で17時間50分撹拌した。反応混合物を氷水で冷却し、そこに5N水酸化  
 ナトリウム水溶液を加え塩基性にした。次いで酢酸エチルと水を加えて酢酸エチ  
 ルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物30mg  
 20 を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 0.94 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.17-1.52 (m, 6H), 2.90 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 4H),  
 3.05 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.61 (tt,  $J=12.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.18 (m, 2H),



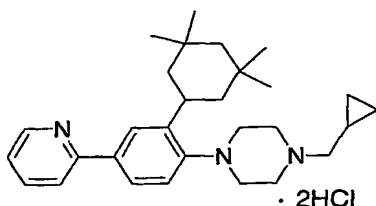
7.66–7.75 (m, 3H), 7.87 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.66 (ddd,  $J = 5.2, 1.6, 0.8$  Hz, 1H).

NHの1Hは特定できなかった。

【0421】

5 (100c)

1-シクロプロピルメチル-4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 二塩酸塩



実施例(100b)で製造された1-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(10mg, 0.026mmol)、シクロプロパンカルバルデヒド(0.004mL, 0.054mmol)およびテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(14mg, 0.066mmol)と酢酸(0.002mL, 0.035mmol)を順次加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層に窒素を吹き付けて濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、1-シクロプロピルメチル-4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを得た。これをジクロロメタンに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液に窒素ガスを吹き付けて濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させた。超音波処理により固体を粉碎した後、上澄みのジエチルエーテル溶液を除去した。その残渣固体に窒素ガスを吹き付けて乾燥させ、標題化合物3mgを淡黄色固体と

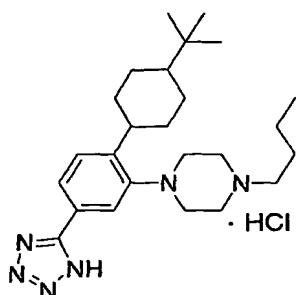
して得た。

MS  $m/e$  (ESI) 432 ( $MH^+$ ).

【0422】

(実施例101)

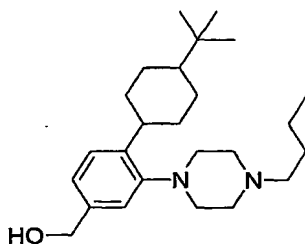
- 5 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-5-(1*H*-テトラゾール-5-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



【0423】

(101a)

- 10 [4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]メタノール



- 15 水素化リチウムアルミニウム (29 mg, 0.764 mmol) を無水テトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁した。この懸濁液に、4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)安息香酸メチルエステル (308 mg, 0.743 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を窒素雰囲気下に室温で加え55分間攪拌した。反応混合物にぶつ化ナトリウ

ム (262 mg) を加え、窒素を吹き込みながら水 (0.11 mL) を徐々に加えた。1時間35分攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。乾燥剤を濾去して濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物 295 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

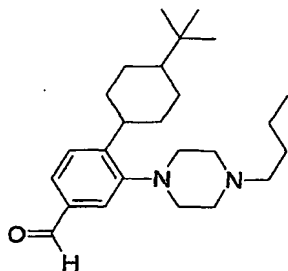
δ : 0.88 (s, 9H x 0.6), 0.90 (s, 9H x 0.4), 0.94 (t, J= 7.2Hz, 3H x 0.6), 0.95 (t, J= 7.2Hz, 3H x 0.4), 1.08-1.98 (m, 13H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.89 (t, J= 4.8Hz, 4H x 0.6), 2.90 (t, J= 4.8Hz, 4H x 0.4), 2.97 (tt, J= 12.4, 2.4Hz, 1H x 0.4), 3.37 (tt, J= 5.2, 5.2Hz, 1H x 0.6), 4.63 (s, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.11 (d, J= 1.6Hz, 1H x 0.4), 7.17 (d, J= 1.6Hz, 1H x 0.6), 7.20 (d, J= 8.0Hz, 1H x 0.4), 7.40 (d, J= 8.0Hz, 1H x 0.6).

OHの1Hは特定できなかった。

【0424】

(101b)

4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンズアルデヒド



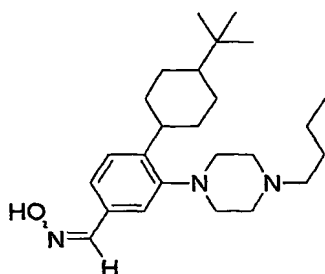
実施例 (101a) で製造された [4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)フェニル]メタノールの粗生成物 (294 mg)、酸化マンガン (IV) (1.3 g, 14.95 mmol) およびクロロホルム (15 mL) の混合物を40分間加熱還流した。反応混合物を濾過し不

溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮することで、標題化合物の粗生成物 249 mg を黄褐色油状物として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 【0425】

(101c)

5 4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンズアルデヒドオキシム

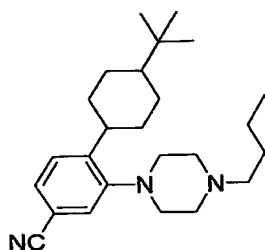


実施例(101b)で製造された4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンズアルデヒドの粗生成物(247 mg)、塩化ヒドロキシルアンモニウム(134 mg, 1.93 mmol)およびエタノール(10 mL)の混合物に、酢酸ナトリウム(193 mg, 2.35 mmol)と水(1.5 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、さらに酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
 10 乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、標題化合物の粗生成物271 mgを淡黄色固体として得た。これを精製することなく次の反応に用いた。

## 【0426】

(101d)

20 4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジニン-1-イル)ベンズニトリル



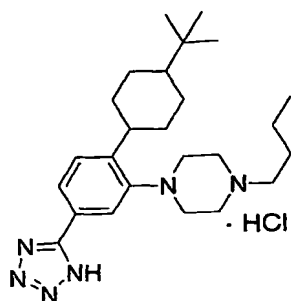
実施例 (101c) で製造された 4- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) -3-  
 - (4-ブチルピペラジン-1-イル) ベンズアルデヒドオキシムの粗生成物 (  
 269mg)、ベンゼンスルホニルクロリド (0.11mL, 0.862mmol)  
 5 )、ピリジン (0.11mL, 1.36mmol) およびテトラヒドロフラン (1  
 5mL) の混合物を、加熱還流して4時間30分撹拌した。次いで、反応混合物  
 中のテトラヒドロフランをある程度減圧留去した後に、クロロホルムを加えてさ  
 らに1時間加熱還流した。その反応混合物を減圧濃縮して得た残渣を氷水に注ぎ  
 、さらに酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し  
 10 た。分取した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で2回、次いで飽和食塩水で  
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して  
 得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン  
 系、次いで酢酸エチル/メタノール系) で精製して、標題化合物 192mg を黄  
 褐色油状物として得た。

15

【0427】

(101e)

1-ブチル-4-[2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-5-(1H-テト  
 ラゾール-5-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩



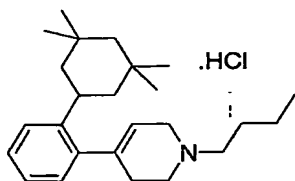
実施例 (101d) で製造された 4-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジーン-1-イル) ベンゾニトリル (146 mg, 0.383 mmol)、アジ化トリメチルすず (160 mg, 0.777 mmol) およびトルエン (10 mL) の混合物を、外温 130℃ 前後で 14 時間 20 分撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣にメタノール (6 mL) および 1 N 塩酸 (6 mL) を加えて室温で 2 時間 10 分撹拌した。その反応混合物を氷水で冷却し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて一旦塩基性にした後、飽和塩化アンモニウム水溶液で再中和した。これに酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび水を加えて酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させた。これを濾取し、減圧乾燥することにより、標題化合物 133 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>).

【0428】

(実施例 102)

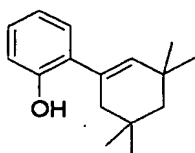
1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩



【0429】

(102a)

2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェノール



5

2-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (3.5 g, 15.9 mmol)、実施例(4a)で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (5 g, 17.4 mmol) および 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) の混合物に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.92 g, 0.79 mmol) と 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (23.9 mL, 47.7 mmol) を加え、窒素雰囲気下、外温 90℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、標題化合物 3.7 g を黄色油状物として得た。

10

15

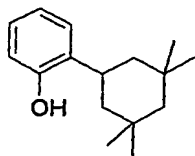
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.06 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.45 (s, 2H), 2.04 (d, J= 1.6Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.61 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.87 (td, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.90 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.12 (td, J= 7.6, 1.2Hz, 1H).

20

【0430】

(102b)

2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール

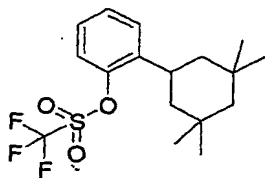
実施例(102a)で製造された2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
 5 ヘキサ-1-エニル)フェノール(1.7g, 7.4mmol)のメタノール(30mL)溶液に、10%パラジウム炭素(0.5g, 含水)を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で27時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗生成物として標題化合物1.7gを淡黄色油状物として得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.94 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.14-1.35 (m, 6H), 3.22 (tt,  $J=12.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 1H), 6.74 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H).

【0431】

15 (102c)

トリフルオロメタンスルホン酸 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルエステル

20 実施例(102b)で製造された2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール(530mg, 2.28mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に、氷冷下でトリエチルアミン(1.3mL, 4.09mmol)



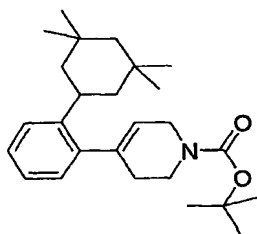
、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.56 mL, 3.33 mmol) を順次加え、室温に昇温しながら14時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物0.83 gを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.14-1.38 (m, 6H), 3.31 (tt, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 4H).

10      【0432】  
(102d)

4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



15      実施例 (102c) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルエステル (830 mg, 2.55 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (631 mg, 2.04 mmol) (Paul R. Eastwood, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3705.) および 1,2-ジメトキシエタン (20 mL) の混合物に、テトラキス(トリフェニル)ホスフィンパラジウム (147 mg, 0.13 mmol) と 2N炭酸ナトリウム水溶液 (3.8 mL, 7.6 mmol)

20

1) を加え、窒素雰囲気下、外温 90℃で8時間撹拌した。反応混合物に、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 570mg を淡黄色油状物として得た。

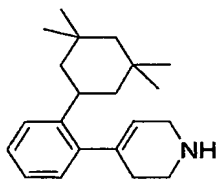
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.03 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.16-1.48(m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.32 (bs, 2H), 3.22 (tt, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 3.64 (bs, 2H), 4.02 (bs, 2H), 5.52 (bs, 1H), 6.74 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 6.89 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.05 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H).

【0433】

(102e)

4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン



実施例 (102d) で製造された 4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (570mg, 1.43mmol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (5mL) を加え室温で30分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 430mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.92 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1.10–1.52 (m, 6H), 2.35 (bs, 2H), 3.07 (tt,  $J=12.8$ , 2.8Hz, 1H), 3.21 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.57–3.62 (m, 2H), 5.56–5.61 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J=7.6$ , 1.2Hz, 1H), 7.12 (td, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.36 (td,  $J=7.6$ , 1.2Hz, 1H).

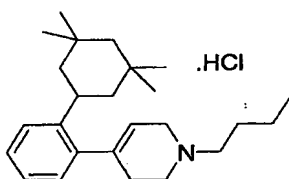
NHの1Hは特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 298 ( $\text{MH}^+$ ).

【0434】

(102f)

10 1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩



実施例(102e)で製造された4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(130 mg, 0.44 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、ブチルアルデヒド(37.8 mg, 0.52 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(139 mg, 0.66 mmol)および酢酸(52.5 mg, 0.87 mmol)を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)にて精製して、1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン70 mgを淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.91 (s, 6H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.12-1.46 (m, 10H), 2.33-2.40 (m, 2H), 2.46 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.06-3.12 (m, 3H), 5.49-5.54 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 4H).

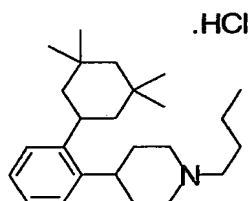
- 5 得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え室温で30分間攪拌した。その混合溶液を減圧濃縮して得た残渣に、ヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉碎した。固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標題化合物68mgを淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 354 (MH<sup>+</sup>).

10 【0435】

(実施例103)

1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩



- 15 実施例(102f)で製造された1-ブチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(48mg, 0.12mmol)のメタノール(3mL)溶液に、10%パラジウム炭素(100mg, 含水)を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で4時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にエーテルとヘキサンを加え固化させ、超音波処理により粉碎した。
- 20 固体を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物9mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

δ : 0.97 (s, 6H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.30-1.52 (m, 8H),

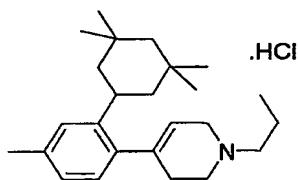
1.74-1.84 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 4H), 3.02-3.30 (m, 6H), 3.68-3.77 (m, 2H),  
7.14-7.30 (m, 4H).

MS m/e (ESI) 356 (MH<sup>+</sup>).

【0436】

5 (実施例104)

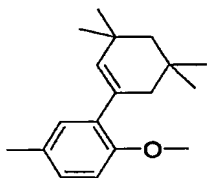
4-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1-プロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩



【0437】

10 (104a)

1-メトキシ-4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン



2-メトキシ-5-メチルフェニルボロン酸 (1 g, 6.02 mmol)、実施  
例 (4a) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 3,3,5,5-テトラ  
メチルシクロヘキサ-1-エニルエステル (1.9 g, 6.62 mmol) およ  
び 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) の混合物に、テトラキストリフェニル  
ホスフィンパラジウム (0) (0.35 g, 0.30 mmol) と 2N 炭酸ナトリ  
ウム水溶液 (9.0 mL, 18.0 mmol) を加え、窒素雰囲気下に外温 90  
℃で 3 時間攪拌した。反応混合物に、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標題化合物 1. 0 g を淡黄色油状物として得た。

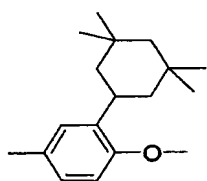
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

5  $\delta$  : 1.01 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.39 (s, 2H), 2.07 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 2.28 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 6.73 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=8.4$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H).

【0438】

(104b)

10 1-メトキシ-4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) ベンゼン



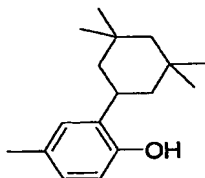
実施例 (104a) で製造された 1-メトキシ-4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) ベンゼン (1. 0 g, 3. 8 7 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0. 6 g, 含水) を加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で12時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物として標題化合物 1. 0 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

20  $\delta$  : 0.92 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 1.10-1.52 (m, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.33 (tt,  $J=12.8$ ,  $2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 6.75 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (dd,  $J=8.4$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H).

【0439】

(104c)

4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール

実施例(104b)で製造された1-メトキシ-4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)ベンゼン(1.0g, 3.84mmol)の酢酸(5mL)溶液に、48%臭化水素酸(10mL, 59.3mmol)を加え、12時間加熱還流した。冷却後の反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)にて精製して、標題化合物450mgを淡黄色油状物として得た。

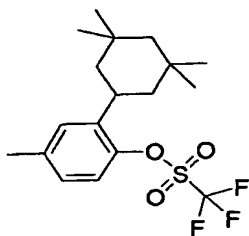
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.94 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.16-1.60 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.18 (tt, J= 12.8, 2.8Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 6.64 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J= 8.4, 2.0Hz, 1H), 6.96 (d, J= 2.0Hz, 1H).

【0440】

(104d)

トリフルオロメタンスルホン酸 4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルエステル



実施例 (104c) で製造された 4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェノール (0.45 g, 1.83 mmol) のジクロ  
ロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (1.0 mL, 7.3  
2 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.46 mL, 2.75  
mmol) を順次加え、外温 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 0.43 g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

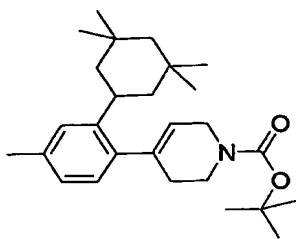
δ : 0.94 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.08-1.54 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.26 (tt, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0Hz, 1H).

#### 【0441】

(104e)

4-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル





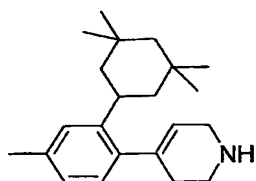
実施例 (104d) で製造されたトリフルオロメタンスルホン酸 4-メチル-  
 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニルエステル (43  
 0mg, 1.14mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2  
 5 ] ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル (421mg, 1.36mmol) (Paul R. Eastwood,  
 Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3705.) および 1, 2-ジメトキシエタン (20  
 mL) の混合物に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (65m  
 g, 0.06mmol) と 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (1.72mL, 3.41  
 10 mmol) を加え、窒素雰囲気下に外温 90℃ で 8 時間攪拌した。反応混合物に  
 、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾  
 燥後、濾液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (   
 酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 297mg を淡黄色油状物とし  
 て得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ : 0.91 (s, 6H), 1.02 (s, 6H), 1.09-1.44 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.30 (bs, 2H),  
 2.33 (s, 3H), 3.04 (tt, J=12.8, 2.8Hz, 1H), 3.63 (bs, 2H), 4.01 (bs, 2H),  
 5.49 (bs, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.04 (s, 1H).

【0442】

20 (104f)

4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
 ニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン



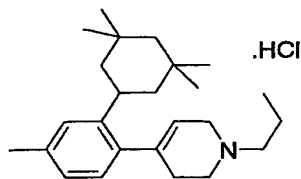
実施例 (104 e) で製造された 4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-  
テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン  
-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (297 mg, 0.72 mmol) のジク  
5 ロロメタン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えて 30 分間室  
温で攪拌した。その反応混合物を減圧濃縮して得た残渣に、飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥剤で乾燥後に濾過した。  
濾液を減圧濃縮することにより、粗生成物として標題化合物 280 mg を淡黄色  
油状物として得た。

10 MS m/e (ESI) 312 (MH<sup>+</sup>).

【0443】

(104 g)

4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩



15 実施例 (104 f) で製造された 4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-  
テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリ  
ジン (70 mg, 0.23 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、  
プロピオンアルデヒド (15.7 mg, 0.27 mmol)、トリアセトキシ水素  
20 化ほう素ナトリウム (72 mg, 0.34 mmol) および酢酸 (27 mg, 0

． 45 mmol) を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を濃縮して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）にて精製して、4-〔4-メチル-2-（3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル）フェニル〕-1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 63 mg を淡黄色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 354(MH<sup>+</sup>).

得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え30分間室温で撹拌した。その溶液を減圧濃縮して得た残渣にヘキサンを加えて固  
10 化させ、超音波処理により粉碎した。固体を濾取し、減圧乾燥することにより、  
標題化合物 60 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CD) .

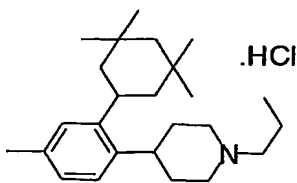
δ : 0.95 (s, 6H), 1.06 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.16-1.46 (m, 8H),  
1.77-1.89 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 2H), 3.01 (tt, J= 12.8, 2.8Hz,  
15 1H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.76-3.92 (m, 2H), 5.58 (bs, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.11  
(s, 1H).

MS m/e (ESI) 354(MH<sup>+</sup>).

【0444】

(実施例105)

20 4-〔4-メチル-2-（3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル）フェニル〕-1-プロピルピペリジン 塩酸塩



実施例（104g）で製造された4-〔4-メチル-2-（3, 3, 5, 5-

テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -1-プロピル-1, 2, 3, 6-テ  
 トラヒドロピリジン塩酸塩 (50 mg, 0.13 mmol) のメタノール (10  
 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50 mg, 含水) を加え、水素ガス雰  
 5 気下に、常圧室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過して得  
 た濾液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて固化させ、超音波処理により粉  
 砕した。固体を濾取して減圧乾燥することにより、標題化合物 16 mg を淡黄色  
 固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

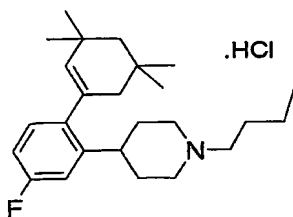
δ : 0.97 (s, 6H), 1.05 (t, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.18-1.46 (m, 6H), 1.74-1.86  
 10 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.00-3.34 (m, 6H), 3.62-3.72 (m,  
 2H), 6.99 (dd, J= 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.08 (d, J= 2.0Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.4Hz,  
 1H).

MS m/e (ESI) 356 (MH<sup>+</sup>).

【0445】

15 (実施例106)

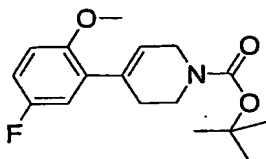
1-ブチル-4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ  
 ヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩



【0446】

20 (1.06a)

4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリ  
 ジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



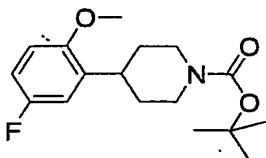
5 5-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (1 g, 5.88 mmol)、4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (4.22 g, 7.64 mmol) (David J. Wustrow, Lawrence D. Wise, Synthesis., 1991, 993.) および 1,2-ジメトキシエタン (30 mL) の混合物に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.34 g, 0.29 mmol) と 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (8.82 mL, 17.6 mmol) を加え、窒素雰囲気下に外温 90℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物に、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 2.3 g を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 δ : 1.49 (s, 9H), 2.47 (bs, 2H), 3.58 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 2H), 5.78 (bs, 1H), 6.77 (dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 6.88 (td, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.8, 3.2Hz, 1H).

【0447】

(106b)

20 4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル



実施例 (106a) で製造された 4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル

5 ) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 2. 0 g, 6. 5 mmol ) のメタノール ( 30 mL ) 溶液に、10%パラジウム炭素 ( 0. 99 g, 含水 ) を加え、水素ガス雰囲気下、常圧室温で17時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、得られた濾液を減圧濃縮して、  
 5 標題化合物 2. 0 g を淡黄色油状物として得た。

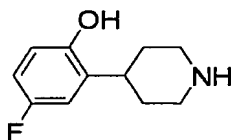
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1. 48 (s, 9H), 1. 50-1. 82 (m, 4H), 3. 06 (tt, J= 12. 8, 2. 8Hz, 1H), 3. 55-3. 62 (m, 2H), 3. 78 (s, 3H), 4. 01-4. 06 (m, 2H), 6. 77 (dd, J= 8. 8, 4. 8Hz, 1H), 6. 81-6. 93 (m, 2H).

10 【 0 4 4 8 】

( 1 0 6 c )

4 - フルオロ - 2 - ピペリジン - 4 - イルフェノール



15 実施例 ( 1 0 6 b ) で製造された 4 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 2. 0 g, 6. 46 mmol ) のジクロロメタン ( 50 mL ) 溶液に、ボロントリブロミド ( 1 M - テトラヒドロフラン溶液, 19. 4 mL, 19. 4 mmol ) を加え、外温 60 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して、  
 20 、粗生成物として黄色油状の標題化合物 840 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

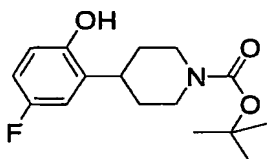
δ : 1. 80-2. 00 (m, 4H), 2. 80-3. 16 (m, 4H), 3. 44-3. 54 (m, 2H), 6. 59 (dd, J= 9. 2, 3. 2Hz, 1H), 6. 64 (dd, J= 8. 8, 4. 4Hz, 1H), 6. 75 (td, J= 8. 0, 3. 2Hz, 1H).  
 1 H分は特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 195 ( $MH^+$ ).

【0449】

(106d)

4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 t  
 ーブチルエステル



実施例 (106c) で製造された 4-フルオロ-2-ピペリジン-4-イルフ  
 エノール (840 mg, 4.30 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL)  
 溶液に、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.59 mmol) と二炭酸ジ t  
 ーブチル (1.03 g, 4.73 mmol) を順次加え、室温で 1 時間 30 分攪拌  
 した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫  
 酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して得た残渣を、シリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) にて精製して、標題化合物 360 m  
 g を黄色油状物として得た。

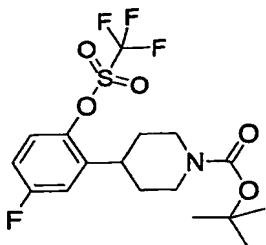
$^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$  : 1.48 (s, 9H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H),  
 3.00 (tt,  $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 2H), 5.21 (bs, 1H), 6.67 (dd,  
 $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 6.75 (td,  $J=8.4, 3.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=8.4, 3.2$ Hz,  
 1H).

【0450】

(106e)

4-(5-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)ピペ  
 リジン-1-カルボン酸 t  
 ーブチルエステル



実施例 (106d) で製造された 4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (360 mg, 1.22 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (油性 60%, 58.6 mg, 1.46 mmol) を氷冷下に加え 10 分間攪拌した。その混合物に、*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (479 mg, 1.34 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) にて精製して、標題化合物 523 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

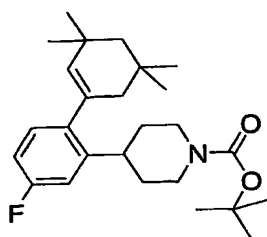
$\delta$  : 1.25 (s, 9H), 1.40-1.90 (m, 4H), 2.70-2.92 (m, 2H), 3.00 (tt,  $J=12.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.34 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J=8.8, 4.8\text{Hz}$ , 1H).

【0451】

(106f)

4-[5-フルオロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル





実施例 (106e) で製造された 4- (5-フルオロ-2-トリフルオロメタ  
 ンスルホニルオキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 (523 mg, 1.22 mmol)、実施例 (4b) で製造された 4, 4, 5, 5-  
 5 ーテトラメチル-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニ  
 ル) [1, 3, 2] ジオキサボロラン (387 mg, 1.46 mmol) および 1  
 , 2-ジメトキシエタン (10 mL) の混合物に、テトラキストリフェニルホス  
 フィンパラジウム (0) (71 mg, 0.06 mmol)、2N 炭酸ナトリウム水  
 10 溶液 (1.83 mL, 3.66 mmol) を加え、窒素雰囲気下に外温 90℃で  
 1 時間 30 分撹拌した。反応混合物に、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した  
 。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を  
 、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、  
 標題化合物 245 mg を淡黄色油状物として得た。

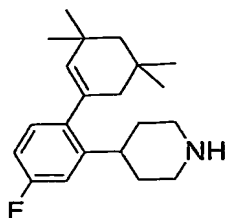
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ : 0.92 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.24 (s, 9H), 1.42 (s, 2H), 1.50-1.72 (m,  
 4H), 1.85 (s, 2H), 2.58-2.98 (m, 3H), 4.10-4.32 (m, 2H), 5.25 (s, 1H),  
 6.76-6.88 (m, 2H), 6.97 (dd, J= 8.4, 2.4Hz, 1H).

【0452】

(106g)

20 4- [5-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-  
 エニル) フェニル] ピペリジン



実施例 (106f) で製造された 4-[5-(2,3,5,5-  
 テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペリジン-1-カルボ  
 ン酸 t-ブチルエステル (245 mg, 0.59 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。  
 反応混合物を減圧濃縮して得た残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え  
 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を減圧濃  
 縮して、粗生成物として淡黄色固体の標題化合物 220 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 0.92 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 1.42 (s, 2H), 1.74-2.40 (m, 6H), 2.76-3.04  
 (m, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 6.71 (dd,  $J=10.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.84  
 (td,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

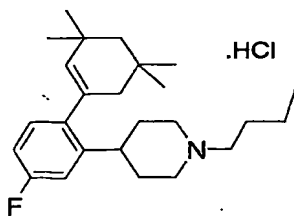
NH の 1 H は特定できなかった。

MS  $m/e$  (ESI) 316 ( $\text{MH}^+$ ).

【0453】

(106h)

1-ブチル-4-[5-(2,3,5,5-テトラメチルシクロ  
 ヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩



実施例 (106g) で製造された 4-[5-(2,3,5,5-

5      ーテトラメチルシクロヘキサ－１－エニル) フェニル] ピペリジン (70 mg,  
       0.22 mmol 相当) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、ブチルアルデ  
       ヒド (19.2 mg, 0.27 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウ  
       ム (71 mg, 0.33 mmol) および酢酸 (27 mg, 0.44 mmol)  
 10     を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
       を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液  
       を減圧濃縮して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
       酸エチル/ヘプタン) にて精製して、1－ブチル－４－[5－フルオロ－２－(3,  
       3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキサ－１－エニル) フェニル] ピペリジ  
 15     ン 55 mg を淡黄色油状物として得た。  
       MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

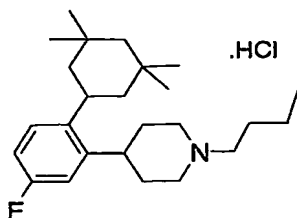
得られた化合物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、  
 室温で30分間攪拌した。その混合溶液を減圧濃縮した後、残渣にヘキサンを加  
 15     え固化させ、超音波処理で粉碎した。固体を濾取して減圧乾燥することで、標題  
       化合物 47 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  
       δ : 1.02 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.40-1.52 (m, 4H),  
       1.68-1.80 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 6H), 2.82-3.22 (m, 5H), 3.60-3.72 (m, 2H),  
       5.30 (t, J= 1.6Hz, 1H), 6.93 (td, J= 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J= 8.0, 2.4Hz,  
 20     1H), 7.05 (dd, J= 8.4, 6.0Hz, 1H).  
       MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

#### 【0454】

(実施例107)

25     1－ブチル－４－[5－フルオロ－２－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロ  
       へキシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩



実施例 (106h) で製造された 1-ブチル-4- [5-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペリジン塩酸塩 (47mg, 0.12mmol) のメタノール (3mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (100mg, 含水) を加え、水素ガス雰囲気下、常圧室温で4時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、その濾液を減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加え固化させ、超音波処理で粉碎した。固体を濾取し、減圧乾燥して、標題化合物 19mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)

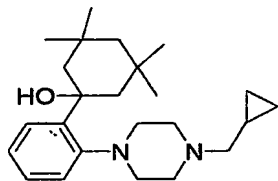
δ : 0.97 (s, 6H), 1.03 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.08-1.16 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.18-1.52 (m, 6H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 4H), 3.06-3.26 (m, 6H), 3.68-3.80 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.30 (dd, J= 8.8, 6.0Hz, 1H).

MS m/e (ESI) 374(MH<sup>+</sup>).

#### 【0455】

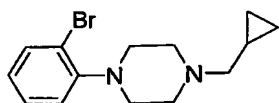
(実施例 108)

1- [2- (4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] -3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノール



#### 【0456】

(108a)

1-(2-ブロモフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン

1-(2-ブロモフェニル)ピペラジン (3.0 g, 12.4 mmol) のテ  
 トラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、酢酸 (0.71 mL, 12.4 mmol)  
 5 )、シクロプロパンカルバルデヒド (1.39 mL, 18.66 mmol) および  
 トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (4.22 g, 19.9 mmol) を加  
 え、室温で 88 時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エ  
 チルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 3.773 g を  
 10 無色油状物として得た。

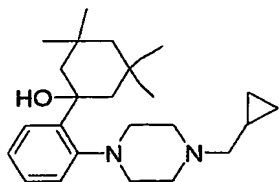
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.13-0.16 (m, 2H), 0.52-0.57 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 1H), 2.34 (d, J=6.4 Hz,  
 2H), 2.60-2.85 (br, 4H), 3.03-3.17 (br, 4H), 6.88-7.55 (m, 4H).

【0457】

15 (108b)

1-[2-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3,5-テトラメチルシクロヘキサノール



実施例 (108a) で製造された 1-(2-ブロモフェニル)-4-シクロプ  
 20 ロピルメチルピペラジン (700 mg, 2.37 mmol) の無水テトラヒドロ  
 フラン (7 mL) 溶液に、外温 -70℃ で n-ブチルリチウム (1.60 M ヘキ  
 サン溶液, 1.63 mL, 2.61 mmol) を 3 分間かけて滴下した。同条件

下で45分間攪拌後、その反応混合物に、外温 $-70^{\circ}\text{C}$ で3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノン (0.49 mL, 2.85 mmol) を4分間かけて滴下した。同条件下で15分間攪拌した後、外温を室温まで徐々に昇温しながら18時間30分攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。分

5 取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物 765 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

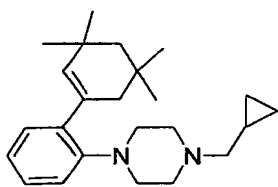
10  $\delta$  : 0.12-0.17 (m, 2H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 6H), 1.13-1.79 (m, 6H), 1.38 (s, 6H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.34 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 4H), 7.15 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J=7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (dd,  $J=7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (brs, 1H).

15 MS m/e (ESI) 371 ( $\text{MH}^+$ ).

【0458】

(実施例109)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン



実施例 (108b) で製造された 1-[2-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) フェニル]-3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノール (250 mg, 0.675 mmol)、水 (0.12 mL) およびトリフルオ

ロ酢酸 (1.04 mL, 13.5 mmol) の混合物を、外温室温で21時間攪拌した。その反応混合物に、炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を減圧濃縮して得た残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物218 mgを無色固体として得た。

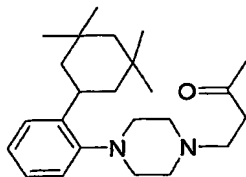
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.11-0.15 (m, 2H), 0.51-0.56 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 1H), 1.02 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 1.39 (s, 2H), 2.17 (d, J= 1.4Hz, 2H), 2.29 (d, J= 6.4Hz, 2H), 2.50-2.75 (br, 4H), 2.95-3.10 (br, 4H), 5.50 (t, J= 1.4Hz, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H).

【0459】

(実施例110)

4-[4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン



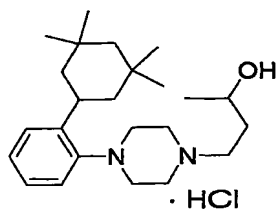
実施例(8b)で製造された1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(160 mg, 0.532 mmol)、メチルビニルケトン(0.058 mL, 0.692 mmol)およびクロロホルム(0.7 mL)の混合物を、外温室温で21時間30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。分取した有機層を減圧濃縮して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、淡褐色油状の標題化合物155 mgを得た。

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

## 【0460】

(実施例111)

4-[4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]  
ピペラジーン-1-イル]ブタン-2-オール 塩酸塩



5

(実施例110)で製造された4-[4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジーン-1-イル]ブタン-2-オン(138mg, 0.372mmol)およびメタノール(1.5mL)の混合物に、外温室温で水素化ほう素ナトリウム(14.1mg, 0.372mmol)を少しずつ加え、同条件下に2時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えて、20分間攪拌した。次いで、それを炭酸カリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を減圧濃縮して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製して、標題化合物のフリー体を無色油状物として136mg得た。この標題化合物のフリー体(19mg, 0.051mmol)をエチルアルコール-酢酸エチルの混合溶媒に溶解した後、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.014mL, 0.056mmol)を加えた。その混合溶液を減圧濃縮して得られた残渣固体をジエチルエーテル-ヘプタン混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物21mgを得た。

10

15

20

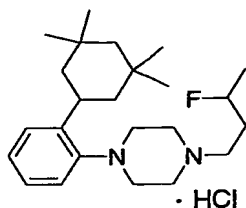
MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>).

## 【0461】

(実施例112)

1-(3-フルオロブチル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシク



ロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

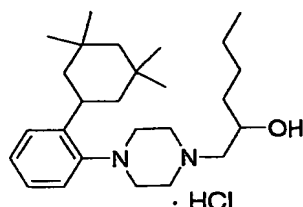
(実施例 111) において中間体として製造された 4-[4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル] ブタン-2-オール (40 mg, 0.107 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、外温 -70℃ で、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST) (0.017 mL, 0.128 mmol) を加えた。外温を室温まで昇温しながら 15 時間撹拌した。反応混合物を外温 0℃ に冷却し、炭酸カリウム水溶液を加えて撹拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出して得た有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、1-(3-フルオロプロチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 2.8 mg を無色油状物として得た。これを酢酸エチル-エタノールに溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.002 mL) を加えた。その混合溶液を減圧濃縮して得られた残渣固体をジエチルエーテル-ヘプタン混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物 2.7 mg を得た。

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>).

**【0462】**

(実施例 113)

1-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ヘキサ-2-オール 塩酸塩



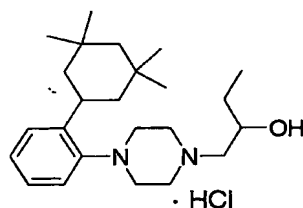
実施例(8b)で製造された1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(120mg, 0.399mmol)、1,2-エポキシヘキサン(240mg, 2.39mmol)および2-プロパノール(0.8mL)の混合物を、外温80℃で18時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、1-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ヘキサ-2-オールを淡黄色固体として116mg得た。この化合物(12mg, 0.030mmol)をジエチルエーテルに溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.0083mL, 0.033mmol)を加えた。その混合溶液を減圧濃縮して得られた残渣固体をジエチルエーテル-ヘプタン混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物10mgを得た。

MS m/e (ESI) 401(MH<sup>+</sup>).

【0463】

(実施例114)

1-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オール 塩酸塩



(実施例25)で中間体として製造された1-{4-[2-(3,3,5,5

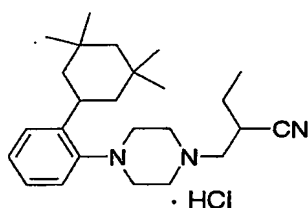
ーテトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イル} ブタン-2-  
 ーオン (298 mg, 0.802 mmol) およびメタノール (3 mL) の混合  
 物に、外温室温で水素化ほう素ナトリウム (36.4 mg, 0.962 mmol)  
 を少しずつ加え、同条件下に1時間撹拌した。反応混合物に塩化アンモニウム  
 5 水溶液を加えて一晩撹拌後、炭酸カリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽  
 出した。分取した有機層を減圧濃縮して得られた残渣を、NHシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物のフリー  
 体を無色固体として269 mg得た。この標題化合物のフリー体 (20 mg, 0.  
 054 mmol) をエチルアルコール-酢酸エチルの混合溶媒に溶解した後、  
 10 4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.015 mL, 0.059 mmol) を加えた。  
 その混合溶液を減圧濃縮して得た残渣固体をジエチルエーテル-ヘプタン混合  
 溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物20 mgを得た。  
 。

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

15 【0464】

(実施例115)

2- {4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]  
 ピペラジーン-1-イルメチル} ブチロニトリル 塩酸塩



20 (実施例25) で中間体として製造された1- {4- [2- (3, 3, 5, 5-  
 ーテトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジーン-1-イル} ブタン-2-  
 ーオン (80 mg, 0.216 mmol)、1, 2-ジメトキシエタン (2.5 mL)  
 およびt-ブタノール (0.1 mL) の混合物に、外温0℃でp-トルエン

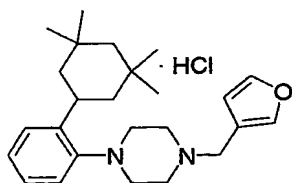
スルホニルメチルイソシアニド (TosMIC) (46.4 mg, 0.238 mmol) とカリウム *t*-ブトキシド (34 mg, 0.302 mmol) を加え、同条件下で90分間攪拌した。外温を室温にして、さらに30分間攪拌した。その反応混合物に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤濾去後の濾液を減圧濃縮して得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製して、標題化合物のフリー体を無色油状物として66 mg 得た。この化合物 (66 mg, 0.173 mmol) をジクロロメタン-酢酸エチルに溶解した後、4 N塩化水素酢酸エチル溶液 (0.046 mL, 0.18 mmol) を加えた。その混合溶液を減圧濃縮して得た残渣固体をジエチルエーテル-ヘプタン混合溶媒で洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の標題化合物65 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>).

【0465】

(実施例116)

1-フラン-3-イルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩



実施例 (8b) において製造された 1-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (50 mg, 0.166 mmol)、フラン-3-カルバルデヒド (0.02 mL, 0.231 mmol) およびテトラヒドロフラン (3 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (43 mg, 0.203 mmol) を加えて、室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。分取した有

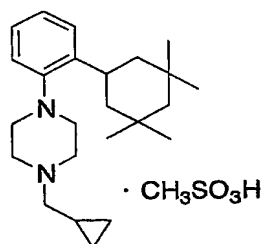
- 5 機層に窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-フラン-3-イルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンを得た。この化合物をジクロロメタンに溶解して、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を加えた。これに窒素ガスを吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固化させ、さらにヘキサンを加えて超音波処理により粉碎した。上澄み液を除去して得た固体を乾燥して標題化合物 33 mg を無色結晶として得た。

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

10 【0466】

(実施例 117)

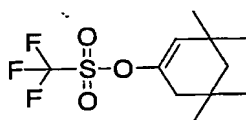
1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩



15 【0467】

(117a)

トリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル



- 20 窒素雰囲気下で、3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノン (100.

0 g, 648.3 mmol) を無水テトラヒドロフラン (750 mL) に溶解し、外温 -70℃以下に冷却し攪拌した。同条件下、当該混合物中に、ビス (トリメチルシリル) アミドリチウム (1Mテトラヒドロフラン溶液、778 mL, 778 mmol) を30分間かけて滴下し、さらに同条件下で70分間攪拌した。

- 5 次いで、その反応混合物に無水テトラヒドロフラン (1 L) に溶解したN-フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (254.8 g, 713 mmol) を35分間かけて滴下した。当該混合物を同条件下20分間攪拌後、外温を室温まで徐々に上昇させながら、さらに15時間攪拌した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに2回行った。3回分の反応混合物を  
10 合わせ、下記の後処理を行った。

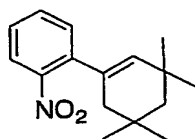
- 合わせた反応混合物に酢酸エチル (1.5 L) を加え、さらに攪拌下、濃塩酸 (450 mL) の冷水 (5 L) 溶液を加えた。しばらく攪拌後、有機層を分取し、続いてその有機層を飽和食塩水 (1.5 L)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (1.5 L)、飽和食塩水 (1.5 L) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウム (1.5 kg) で攪拌下に30分間乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物 520.94 g を淡黄色油状物として得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
20 δ: 1.05 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 2.09 (d, J= 1.2Hz, 2H), 5.51 (t, J= 1.2Hz, 1H).

【0468】

(117b)

- 1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)  
25 ベンゼン



トリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ  
 ー1-エニルエステル (160.0 g, 558.8 mmol)、2-ニトロフェニ  
 ルボロン酸 (97.9 g, 586.8 mmol) および1, 2-ジメトキシエタ  
 5      ン (920 mL) の混合物に、室温撹拌下で、炭酸ナトリウム (118.5 g,  
 1.12 mol) および純水 (230 mL) を加えた。次いで当該混合物中に室  
 温下 (室温油浴中)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (  
 29.1 g, 25.1 mmol) を加え、続いてフラスコ内を窒素ガスで置換し  
 た。この混合物を外温室温 (室温油浴中) で4時間30分撹拌した。

10      上記と同一の反応を、出発原料であるトリフルオロメタンスルホン酸 3, 3,  
 , 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの量を170.0 g  
 (593.7 mmol) に変更し、その他の試薬も上記と同様の試薬当量に変更  
 した上で、上記と同様の反応条件および手順でさらに2回反応を行った。3回分  
 の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

15      合わせた反応混合物に、酢酸エチル (1.5 L) と水 (4 L) を加え、5分間  
 撹拌した。その混合物からセライトを用いて不溶物を濾去した。得られた濾液を  
 しばらく撹拌した後、有機層を分取し、水層はさらに酢酸エチル (1 L) で抽出  
 した。それらを合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム (1 kg) で撹拌下に2  
 0分間乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシ  
 20      リカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、次いで  
 減圧乾燥し、標題化合物 407.30 g を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

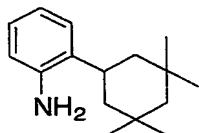
δ: 1.046 (s, 6H), 1.053 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 2.02 (d, J= 1.6Hz, 2H), 5.37  
 (t, J= 1.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J= 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.33 (ddd, J= 8.0, 7.6, 1.6Hz,

1H), 7.49 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.74 (dd, J= 8.0, 1.2Hz, 1H).

【0469】

(117c)

2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニルアミン



1-ニトロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)  
ベンゼン (130.0 g, 501.3 mmol)、10%パラジウムカーボン (13.0 g, 含水) およびエチルアルコール (1820 mL) の混合物の入った  
フラスコ内を水素ガスで置換し、常圧水素雰囲気下、室温にて78時間撹拌した。  
。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件、手順でさらに2回行った。3  
回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

合わせた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸  
エチル (700 mL) とヘキサン (200 mL) で希釈し、無水硫酸ナトリウム  
(200 g) で撹拌下に20分間乾燥した。乾燥剤を glass micro f  
i b r e f i l t e r を用いて濾去し、濾液を減圧下に濃縮および乾燥すること  
により、標題化合物 345.76 g を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.95 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.08-1.36 (m, 4H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.86  
(tt, J= 12.4, 2.8Hz, 1H), 3.63 (brs, 2H), 6.70 (dd, J= 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.78  
(ddd, J= 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.02 (ddd, J= 7.6, 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.12 (dd,  
J= 7.6, 1.2Hz, 1H).

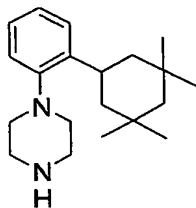
【0470】

(117d)

1- [2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラ



ジン



2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニルアミン (16  
8.0 g, 726.1 mmol) と1, 2-ジクロロベンゼン (1200 mL)  
5 の混合物に、ビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (155.5 g, 871.  
3 mmol) を加えた。その混合物を窒素雰囲気下、外温190℃で7時間攪拌  
した。反応途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、発生した塩化水素ガスを除  
去した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに1回  
行なった。2回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行なった。

10 室温まで冷却し合わせた反応混合物を酢酸エチル (6 L) と水 (1 L) で希釈  
した。その混合物を、炭酸カリウム (1.3 kg) と水 (5 L) の混合物中に攪  
拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後に、有機層を分取した。水層を再度酢  
酸エチル (2 L) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (3 L) で洗浄後  
、無水硫酸ナトリウム (3.5 kg) で乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減  
15 圧下に濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル/ヘキサン) で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物241.67 g  
を淡桃色固体として得た。

さらに、これとは別に、上記NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製に  
おいて、不純物が混入した目的物として、126.2 gの油状物が得られた。そ  
20 の油状物にヘキサン (150 mL) を加え、0℃で2時間攪拌した。生じた析出  
物を吸引下濾取し、次いで減圧乾燥し、標題化合物42.74 gを淡桃色固体と  
して得た。合計、標題化合物284.41 gを淡桃色固体として得た。

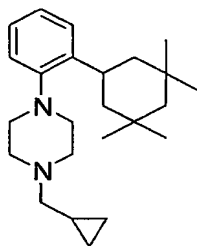
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.17-1.35 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 2H), 2.84-2.87 (m, 4H), 3.02-3.04 (m, 4H), 3.60 (tt,  $J$  = 12.8, 2.8Hz, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6Hz, 1H). NHの1Hは特定できなかった。

5       【0471】

(117f)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン



10       1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (241.67 g, 804.3 mmol)、酢酸 (46.0 mL, 804.3 mmol) およびテトラヒドロフラン (3300 mL) の混合物に、外温室温下に攪拌しながら、シクロプロパンカルバルデヒド (64.8 g, 924.9 mmol) とテトラヒドロフラン (200 mL) の混合溶液を加えた。10分間攪拌した後、その反応混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (238.6 g, 1126 mmol) を8分間かけて少しずつ加えた。その混合物を外温室温下に3時間攪拌した。

20       反応混合物をヘキサン (2 L) と水 (1 L) にて希釈した。その混合物を、炭酸カリウム (667 g) と水 (3.5 L) の混合物中に攪拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後に有機層を分取し、その有機層を水 (2 L) および飽和食塩水 (1.5 L) で連続的に洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウム (1.5 kg) で乾燥後、乾燥剤を濾去し、得られた濾液を減圧下に濃縮した。得られた

残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、次いで減圧濃縮し油状物を得た。この油状物を酢酸エチル（1 L）に再溶解し、glass microfibre filterを通して不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧濃縮し、さらに、真空ポンプを用いて外温50℃で2時間減圧乾燥することにより、標題化合物280.7 gを結晶として得た。

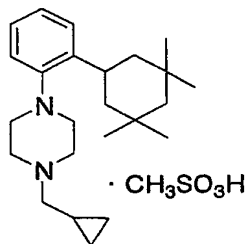
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.12-0.16 (m, 2H), 0.52-0.56 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13-1.34 (m, 4H), 1.41-1.47 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.4Hz, 2H), 2.40-2.98 (br, 4H), 2.94-2.96 (m, 4H), 3.58 (tt, J = 12.6, 2.8Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.22-7.24 (m, 1H).

【0472】

(117 g)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩



1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン (277.0 g, 781.2 mmol) とメチルエチルケトン (2493 mL) の混合物を、外温81℃で加熱下撹拌した。ここに、メタンスルホン酸 (76.58 g, 796.8 mmol) を3分間かけて滴下し、完全な溶液状態とした。外温81℃でさらに7分間加熱撹拌した後、外温を徐々に下げ、内温が37℃になるまで撹拌した。生成した析出物を含む反応懸濁液を、メチルエチルケトン (100 mL) を用いて、別のフラスコに移し

替えた。次いで、その懸濁液を外温 21℃で 1 時間 20 分かけて減圧濃縮した。  
 さらに、外温 40℃で 30 分間減圧乾燥し、フラスコ内容物を乾固させ、標題化  
 合物の粗生成物固体を得た。当該粗生成物固体に、酢酸エチル (1662 mL)  
 ーヘプタン (1108 mL) の混合溶媒を加え、得られた懸濁液を、外温 65℃  
 5 で 1 時間攪拌した。次いでこの懸濁液を、外温を徐々に下げながらさらに攪拌し  
 、外温が 45℃となった後、さらに外温室温下 14 時間攪拌した。得られた懸濁  
 液を濾過し、析出した固体を濾取した。その固体を酢酸エチル (330 mL) ー  
 ーヘプタン (220 mL) の混合溶媒で洗浄し、室温で 4 時間吸引し通気乾燥した  
 。さらにこの結晶を、温風乾燥機を用いて 70℃で 6 時間乾燥することにより、  
 10 標題化合物 335.9 g を無色 (白色) 粉末結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 0.47-0.51 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 2H), 0.94 (s, 6H), 1.10 (s, 6H),  
 1.15-1.43 (m, 7H), 2.85 (s, 3H), 2.95-3.11 (m, 6H), 3.43 (tt, J= 12.6, 3.0Hz,  
 1H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.80 (br d, J= 11.2Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 4H), 11.11  
 15 (br s, 1H).

【0473】

(実施例 118)

前述の一般的製造方法の記載、実施例の記載またはそれらと周知の方法を組み合  
 わせた方法に準じて、下記化合物を製造した。

20 2- {4- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-  
 イル} -N-プロピルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

2- {4- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-  
 イル} -N, N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>).

4-ベンジル-1- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジ

ン-2-オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>).2- { 4- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -N-エチルアセトアミド 塩酸塩5 MS m/e (ESI) 384 (MH<sup>+</sup>).1- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] -4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).10 1- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-メチルピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 313 (MH<sup>+</sup>).1-フラン-3-イルメチル-4- [ 2- ( 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).15 1- [ 4- ( 4-メトキシピペリジン-1-イル) -2- ( 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-プロピルピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).20 2- { 4- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -1-モルホリン-4-イルエタノン 塩酸塩MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).2- { 4- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -1-ピロリジン-1-イルエタノン 塩酸塩MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).25 1-アゼパン-1-イル-2- { 4- [ 2- ( 4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)  
ベンゾニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-ピリジン-2-  
イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 434 (MH<sup>+</sup>).

4-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-3-(4-ブチルピペラジン  
-1-イル) フェニルアミン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>).

[4-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-3-(4-ブチルピペラジ  
ン-1-イル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

15 [4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イ  
ル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テト  
ラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-ペンチルピペラジン  
塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピ  
ペリジン-1-イル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデ  
カー2-エン-3-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[4-(2-スピロ[5.5]ウンデカー3-イルフェニル)ピペラジン-1  
-イル]ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩  
酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

10 [4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イ  
ル)フェニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 429 (MH<sup>+</sup>).

[5-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イ  
ル)-2-メトキシフェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

20 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5  
-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニ  
ル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

25 [4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4-ジエチルシクロヘキ  
シル)-2-メトキシフェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-(2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル)  
ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 339 (MH<sup>+</sup>).

5 1-プロピル-4-(2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン  
塩酸塩

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-(2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラ  
ン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>).

[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシ-5-(3, 3, 5,  
5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>).

15 4-[4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-  
7-エン-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニ  
ル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

20 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-メトキシフェニ  
ル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-メトキシフェニル] ピ  
ペラジン-1-イル}-N, N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>).

3-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-



イル} プロピオン酸メチルエステル

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] エタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

10 4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル) -フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

15 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

25 4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カル  
ボン酸エチルエステル

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(2-  
メトキシエチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロ  
ヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

10 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピ  
ラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-フラン-2-イル  
メチルピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-フラン-3-イル  
メチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

20 1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペ  
ラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピ  
ペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-(2-スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イルフェニル)  
ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 325 (MH<sup>+</sup>).

4 - [4 - (4 - プチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4, 4 - ジエチルシクロ  
ヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

5 4 - [4 - (4 - プチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - スピロ [5. 5] ウンデカ  
- 3 - イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - プロピルピペラ  
ジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).

1 - シクロプロピルメチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) フェ  
ニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

15 1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 4 - (4 - メトキシ  
ピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (4 - メトキシピペリジン  
- 1 - イル) フェニル] - 4 - ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

20 1 - {4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1  
- イル} ブタン - 2 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1 - プチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジ  
ン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

4 - [3 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 4 - (4 - プロピル

ピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

4- { 3- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) - 4- [4- (テトラ  
ヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル } モルホリン 塩  
酸塩

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

1- { 2- (4-t-ブチルシクロヘキシル) - 4- (4-メトキシピペリジン-  
1-イル) フェニル } - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

1- { 2- (4-t-ブチルシクロヘキシル) - 4- (4-メトキシピペリジン-  
1-イル) フェニル } - 4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニ  
ル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3  
-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 365 (MH<sup>+</sup>).

4- { 4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) - 3-スピロ [5. 5] ウンデカ  
-2-エン-3-イルフェニル } モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

4- { 4- (4-プロピルピペラジン-1-イル) - 3-スピロ [5. 5] ウンデ  
カ-2-エン-3-イルフェニル } モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

4- { 4- (4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) - 3-スピロ [5  
. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル } モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 450 (MH<sup>+</sup>).

4- [4- {4- (3-メチルブチル) ピペラジン-1-イル} -3-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

5 4- [3-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イル-4- {4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル} フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).

10 4- {4- (4-ペンチルピペラジン-1-イル) -3-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

1- (2-メトキシエチル) -4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

15 1- {4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル) ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

25 1- (3-メチルブチル) -4- (2-スピロ [5. 5] ウンデカ-3-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル}ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>).

5 4-[4-{4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル}-3-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イル-4-{4-(テトラヒドロピラ-  
ン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル}フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 496 (MH<sup>+</sup>).

10 1-{4-(4-モルホリン-4-イル-2-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イ  
ルフェニル)ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

1-(2-メトキシエチル)-4-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)  
-2-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル}ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[2.  
.5]オクタ-5-エン-6-イルフェニル}ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

20 1-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[2.5]オク  
タ-5-エン-6-イルフェニル}-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

4-{4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ[2.5]オク  
タ-5-エン-6-イルフェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

25 4-{4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ[2.5]オク  
タ-6-イルフェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412(MH<sup>+</sup>).

4 - { 4 - ( 4 - ペンチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - スピロ [ 2 . 5 ] オクタ  
- 6 - イルフェニル } モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

5 ( S ) - 1 - ブチル - 4 - { 2 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3  
- メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル } ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).

( R ) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシ  
ル ) - 4 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル } ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

1 - イソプロピル - 4 - { 2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル )  
フェニル } ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

15 1 - シクロペンチル - 4 - { 2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル  
) フェニル } ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).

1 - ( 2 - シクロヘプチルフェニル ) - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 301(MH<sup>+</sup>).

20 1 - ( 2 - シクロヘプチルフェニル ) - 4 - シクロプロピルメチルピペラジン 塩  
酸塩

MS m/e (ESI) 313(MH<sup>+</sup>).

1 - ( 2 - シクロヘプチルフェニル ) - 4 - イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 315(MH<sup>+</sup>).

25 1 - ( 2 - シクロヘプチルフェニル ) - 4 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルメチ  
ル ) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

- 1-(2-シクロヘプター-1-エニルフェニル)-4-プロピルピペラジン 塩酸塩  
塩  
MS m/e (ESI) 299 (MH<sup>+</sup>).
- 5 1-(2-シクロヘプター-1-エニルフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 311 (MH<sup>+</sup>).
- 1-(2-シクロヘプター-1-エニルフェニル)-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 313 (MH<sup>+</sup>).
- 10 1-(2-シクロヘプター-1-エニルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).
- 1-(2-シクロオクター-1-エニルフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 325 (MH<sup>+</sup>).
- 15 1-(2-シクロオクチルフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンター-1-エニル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 339 (MH<sup>+</sup>).
- 20 1-ブチル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).
- 25 1-シクロプロピルメチル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩



MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチル-シクロペンタ-1-  
エニル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

5 1-{2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル}-4-(4, 4, 4-トリ  
フルオロブチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 411 (MH<sup>+</sup>).

4-{3-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-  
イル) フェニル} チオモルホリン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-{2-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

15 1-フラン-2-イルメチル-4-(2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-  
3-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>).

1-(2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル)-4-(テ  
トラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).

20 1-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [5. 5] ウンデ  
カ-2-エン-3-イルフェニル}-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-{4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-  
2-スピロ [5. 5] ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル} ピペラジン 塩酸

25 塩

MS m/e (ESI) 478 (MH<sup>+</sup>).

1- {4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-スプロ [5. 5] ウンデ  
カー2-エン-3-イルフェニル} -4- (3-メチルブチル) ピペラジン 塩酸  
塩

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).

5 1- {4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-スプロ [5. 5] ウンデ  
カー2-エン-3-イルフェニル} -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル  
) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 522 (MH<sup>+</sup>).

10 1-シクロペンチル-4- {4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-ス  
プロ [5. 5] ウンデカー2-エン-3-イルフェニル} ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>).

4- {4- (4-フラン-2-イルメチルピペラジン-1-イル) -3-スプロ [  
5. 5] ウンデカー2-エン-3-イルフェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>).

15 1- (2-スプロ [5. 5] ウンデカー3-イルフェニル) -4- (テトラヒドロ  
ピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 411 (MH<sup>+</sup>).

1- {4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-スプロ [5. 5] ウンデ  
カー3-イルフェニル} -4- (3-メチルブチル) ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 496 (MH<sup>+</sup>).

1- {4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-スプロ [5. 5] ウンデ  
カー3-イルフェニル} -4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 496 (MH<sup>+</sup>).

25 4- {4- (4-イソブチルピペラジン-1-イル) -3-スプロ [5. 5] ウン  
デカー3-イルフェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

- 4 - { 4 - ( 4 - フラン - 3 - イルメチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - スピロ [ 5. 5 ] ウンデカ - 3 - イルフェニル } モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 478 (MH<sup>+</sup>).
- 5 1 - { 4 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - スピロ [ 2. 5 ] オクタ - 5 - エン - 6 - イルフェニル } - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>).
- 1 - シクロプロピルメチル - 4 - { 4 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - スピロ [ 2. 5 ] オクタ - 5 - エン - 6 - イルフェニル } ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).
- 10 1 - イソブチル - 4 - { 4 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) - 2 - スピロ [ 2. 5 ] オクタ - 5 - エン - 6 - イルフェニル } ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).
- 4 - { 4 - ( 4 - ブチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - スピロ [ 2. 5 ] オクタ - 5 - エン - 6 - イルフェニル } モルホリン 塩酸塩
- 15 1 - ブチル - 4 - { 2 - ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - イソプロポキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル } ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).
- 4 - [ 3 - スピロ [ 2. 5 ] オクタ - 6 - イル - 4 - { 4 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル ) ピペラジン - 1 - イル } フェニル ] モルホリン 塩酸塩
- 20 ( S ) - 1 - { 2 - ( 4, 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル ) フェニル } - 4 - ペンチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).
- 25 1 - シクロヘキシル - 4 - { 2 - ( 3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) フェニル } ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

1-イソブチル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル)フェニル}ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-ピリジン-3-イル-フェニル]ピペラジン

MS m/e (ESI) 434 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

4-{4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

15 [4-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]エチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

20 4-{3-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

- 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4-プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).
- 5 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4-ペンチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).
- 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4-イソブチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).
- 10 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル  
) ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).
- 15 1- {4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メ  
トキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オ  
ン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).
- 4- [3- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-フラン-  
3-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).
- 20 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩  
酸塩  
MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>).
- 25 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-ペンチ  
ルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 325(MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 351(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 351(MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 329(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).

20 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 327(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 428(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-2-イルメ

チルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-3-イルメ  
チルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル) フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

10 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル) フェニル]-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル) フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジ  
ン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル) フェニル]-4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル) フェニル]-4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペ  
リジン-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

25 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-イソブチルピペ  
ラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロブチルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

5 {4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} アセトニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 338 (MH<sup>+</sup>).

1-(2-エトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロブチルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

15 シス-4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル) フェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

20 シス-4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル) フェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

25 シス-4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-3-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩



MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

シス-1-[4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 444 (MH<sup>+</sup>).

10 シス-4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-エトキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>).

15 シス-4-[4-(4-シクロブチルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピロリジン-1-イル]フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>).

1-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 437 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-シクロブチルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジ

メチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロブチルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

10 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-(2-メトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-(2-エトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピロリジン-1-イルフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 384 (MH<sup>+</sup>).

25 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピロリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>).

1 - { 4 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル ] ピペラジン - 1 - イル } ブタン - 2 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

5 1 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル ] - 4 - ( 2 - メトキシエチル ) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

1 - [ 2 - ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル ] - 4 - ( 2 - エトキシエチル ) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

10 1 - [ 4 - ( 4 - シクロブチルメチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキシル ) フェニル ] ピペリジン - 4 - カルボニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 449 (MH<sup>+</sup>).

N - ( 2 - { 4 - [ 2 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル } エチル ) アセトアミド 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>).

1 - ブチル - 4 - [ 2 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 5 - ( 3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) フェニル ] ピペラジン

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

20 1 - ブチル - 4 - [ 2 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 5 - メチルフェニル ] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

4 - [ 4 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 3 - ( 4 - プロピルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

25 4 - [ 4 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 3 - ( 4 - シクロプロピルメチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

4- {4- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -3- [4- (2-メトキシエチル)  
] ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 444 (MH<sup>+</sup>).

5 [4- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -3- (4-ブチルピペラジン-1-イ  
ル) フェニル] エチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -5-ピペリジン-1  
-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

4- [4- (4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) -3- (4, 4-  
ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

15 1-シクロプロピルメチル-4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル) -4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸  
塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

20 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4- (2-メトキシエチル) ピペラジン 塩  
酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

4- [3- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-フラン-  
2-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).

25 1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- (4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル) フェニル] -4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩

酸塩MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(テ  
トラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロ  
ピラン-4-イル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

10 4-{3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[4-(テトラヒドロピラ  
ン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-モルホリン-4-イ  
ルフェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-  
-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピ  
ペラジン-1-イル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

25 シス-4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4  
,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸  
塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-2-イルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

シス-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}アセトニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>).

10 1-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>).

1-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-3-イルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 461 (MH<sup>+</sup>).

20 4-{3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-エトキシエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 430 (MH<sup>+</sup>).

{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}アセトニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>).

25 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピペリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

5 1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピペリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピペリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).

{4 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピペリジン-1-イルフ  
ェニル] ピペラジン-1-イル} アセトニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 395 (MH<sup>+</sup>).

15 1-シクロブチルメチル-4 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-  
ピペリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピロリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

20 1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピロリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピロリジン-1-イルフェ  
ニル] - 4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>).

{4 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピロリジン-1-イルフ

エニル] ピペラジン-1-イル} アセトニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロブチルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-  
ピロリジン-1-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキ  
シル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

10 1-シクロプロピルメチル-4-[4-メチル-2-(3,3,5,5-テトラメ  
チルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-メチル-6-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニ  
ル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[2-メチル-6-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキ  
シル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-メチル-6-(3,3,5,5-テトラメ  
チルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-メチル-6-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニ  
ル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-メチル-6-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキ  
サー-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).



1-シクロプロピルメチル-4-[2-メチル-6-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

10 1-シクロプロピルメチル-4-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[3-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[3-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

20 1-シクロプロピルメチル-4-[5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

1-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキ

サー 1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[5-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

10 1-ブチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

15 1-[5-フラン-3-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[5-フラン-3-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>).

1-[5-フラン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).

25 4-[3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

5 ジメチル[3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 386(MH<sup>+</sup>).

[3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400(MH<sup>+</sup>).

10 [3-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398(MH<sup>+</sup>).

1-[3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]エタノン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 399(MH<sup>+</sup>).

1-[3-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]エタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355(MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-(2-スピロ[5. 5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-(2-スピロ[5.5]ウンデカ-3-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-プロ  
ピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-イソ  
ブチルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(3-  
メチルブチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

15 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]-4-イソブチルピペ  
ラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

20 1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペ  
ラジン-1-イル}ブタン-1-オン

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペ  
ラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(2-

ーメトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357(MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] -4- (2-メトキシ  
エチル) ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 359(MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4- (テ  
トラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

10 1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] -4- (テトラヒドロ  
ピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399(MH<sup>+</sup>).

4- [4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -3- (4, 4-ジエチルシクロ  
ヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

15 4- [4- (4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) -3- (4, 4-  
ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438(MH<sup>+</sup>).

4- {3- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- [4- (テトラ  
ヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩  
酸塩

20

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

4- {3- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) -4- [4- (2-メ  
トキシエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).

25 4- [3- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4- (4-プロピルピペラジン  
-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 428(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).

5 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

4-{3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-[4-(テトラヒドロピラジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸

25 塩

MS m/e (ESI) 466(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル  
)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 510(MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシ  
シピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン  
-1-イル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジ  
ン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 512(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メ  
トキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オ  
ン 塩酸塩

20

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシ  
ピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン 塩  
酸塩

25 MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペ

リジン-1-イル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル]-4-(2-メトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 472(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-フラン-2-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 464(MH<sup>+</sup>).

10 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-フラン-3-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 464(MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-2-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466(MH<sup>+</sup>).

15 4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-フラン-3-イルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル]-4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩

20 酸塩

MS m/e (ESI) 492(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル]-4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩

酸塩

25 MS m/e (ESI) 492(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン



1-イル) フェニル] - 4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) - 4- (4-メトキシピペリジン  
- 1-イル) フェニル] - 4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-フラ  
ン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>).

10 1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-フラ  
ン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>).

{4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジ  
ン-1-イル} モルホリン-4-イルメタノン

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

15 1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-フラン-2-イ  
ルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-フラン-3-イ  
ルメチルピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>).

{4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジ  
ン-1-イル} ピペリジン-1-イルメタノン

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

25 {4- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イ  
ル} ピペリジン-1-イルメタノン

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

5 シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

シス-4-[3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

10 シス-4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]-2,6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

15 1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>).

1-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 401(MH<sup>+</sup>).

20 1-イソブチル-4-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>).

1-[4,5-ジメトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル

) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 403(MH<sup>+</sup>).

1 - ブチル - 4 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 417(MH<sup>+</sup>).

1 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 431(MH<sup>+</sup>).

10 1 - [4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 459(MH<sup>+</sup>).

1 - シクロヘプチル - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

15 1 - (4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).

1 - (1 - エチルプロピル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).

1 - (テトラヒドロチオピラン - 4 - イル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 401(MH<sup>+</sup>).

25 シス - 4 - [3 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (4 - プロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 2, 6 - ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 486 (MH<sup>+</sup>).

5 4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)ベンゾニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 368 (MH<sup>+</sup>).

1-[3-フルオロ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>).

10 トランス-2-{4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロパンカルボン酸ジメチルアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

15 1-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オール 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

20 トランス-4-ブチル-1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-ブチル-1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-2-オン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

イル} アセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>).

4 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) - 3 - (4 - ブチルピペラジーン - 1 - イル  
} ベンゾニトリル 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 382 (MH<sup>+</sup>).

2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - N - シクロプロピルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

10 2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - 1 - ピペリジン - 1 - イルプロパン - 1 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - N - メチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

15 3 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } ピロリジン - 2 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 384 (MH<sup>+</sup>).

2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - N - イソプロピルアセトアミド 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - N - エチル - N - メチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

25 2 - { 4 - [ 2 - (4 - t - ブチルシクロヘキシル) フェニル ] ピペラジーン - 1 -  
イル } - N, N - ジエチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

2- {4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -N- (2-メトキシエチル) アセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] -4-メチルピペラジン 塩酸塩

5

MS m/e (ESI) 315 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] -4-エチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-エチルピペラジン 塩酸塩

10

MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4- t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

15

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

N-ブチル-2- {4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} アセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

1-アゾカン-1-イル-2- {4- [2- (4- t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} エタノン 塩酸塩

20

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

[3- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] メチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>).

[3- (4- t-ブチルシクロヘキシル) -4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

25

MS m/e (ESI) 400 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-ピリジン-3-イルフェニル] ピペラジン 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 434 (MH<sup>+</sup>).

5 [3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>).

25 1-フラン-3-イルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピ

ペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 492 (MH<sup>+</sup>).1 - (4 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} ブ5 タン - 2 - オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩10 MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).1 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).15 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).20 1 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 512 (MH<sup>+</sup>).25 1 - (4 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} ブタン - 2 - オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).1 - (2 - メトキシエチル) - 4 - [4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル)



ー 2ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>).

5 4ー [4ー (4ーブチルピペラジンー1ーイル)ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

4ー [4ー (4ーペンチルピペラジンー1ーイル)ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

10 4ー [4ー (4ーシクロプロピルメチルピペラジンー1ーイル)ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

15 4ー {4ー [4ー (テトラヒドロピランー4ーイルメチル) ピペラジンー1ーイル]ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

4ー [4ー (4ーフランー3ーイルメチルピペラジンー1ーイル)ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>).

1ー {4ー [4ー モルホリンー4ーイルー2ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル] ピペラジンー1ーイル} ブタンー2ーオン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

25 4ー [4ー (4ーブチルピペラジンー1ーイル)ー3ー (3, 3, 5, 5ーテトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>):

4 - [4 - (4 - ペンチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

5 4 - [4 - (4 - シクロプロピルメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

10 4 - {4 - [4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

4 - [4 - (4 - フラン - 3 - イルメチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466(MH<sup>+</sup>).

15 1 - {4 - [4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} ブタン - 2 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456(MH<sup>+</sup>).

4 - {4 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル} モルホリン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 444(MH<sup>+</sup>).

1 - [4 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

25 1 - {4 - [4 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - イル} ブタン - 2 - オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>).

2- {4- [4- (4-メトキシピペリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} -N-メチル  
アセトアミド 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 485 (MH<sup>+</sup>).

(R) -1- [4- (3-メトキシピロリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

10 (R) -1-ブチル-4- [4- (3-メトキシピロリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

(R) -1-シクロプロピルメチル-4- [4- (3-メトキシピロリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラ  
ジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

シス-2, 6-ジメチル-4- [4- (4-プロピルピペラジン-1-イル) -3-  
- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸  
塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

20 シス-4- [4- (4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) -3- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -2, 6-ジメチルモル  
ホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

25 1- [4- (4-ブチルピペラジン-1-イル) -3- (3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェニル] ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 465 (MH<sup>+</sup>).

- (S) - 1 - [4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).
- 5 (S) - 1 - ブチル - 4 - [4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).
- (S) - 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
10 MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).
- 1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).
- 15 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).
- 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - ピペリジン - 1 - イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).
- 20 (R) - 1 - [2 - (4, 4 - ジエチルシクロヘキシル) - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 4 - プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).
- (R) - 1 - ブチル - 4 - [2 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
25 MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).
- (R) - 1 - [4 - (3 - エトキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - (3, 3, 5,

- 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).
- 5 (R) - 1-シクロプロピルメチル-4-[4-(3-エトキシピロリジン-1-イル) - 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).
- 1-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>).
- 10 1-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩
- 15 MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).  
1-プロピル-4-[4-ピリジン-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 二塩酸塩  
MS m/e (ESI) 420 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩
- 20 MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).  
4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) - 3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) ベンゾニトリル 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 380 (MH<sup>+</sup>).
- 25 1-シクロプロピルメチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

2-ブチル-5-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-(1-メチルブチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(1-メチルブチル)ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-シクロヘキシルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

15 4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-カルボ  
ン酸エチルアミド

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

3-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-1-メチルピロリジン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-シクロヘキシルアセトアミド 塩酸塩

イル} -1- (3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) エタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-チオフェン-2-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-メチルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

10 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル] ピペラジン 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-フルオロフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-フルオロフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>).

1-ペンチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-イソブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ペンチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

- 1-イソブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).
- 5 1-フラン-3-イルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 379 (MH<sup>+</sup>).
- 1-イソブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
10 MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).
- 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).
- 15 1-イソブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).
- 1-フラン-3-イルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
20 MS m/e (ESI) 494 (MH<sup>+</sup>).
- 4-[4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).
- 25 4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).



4-[4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

10 1-[4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-ピペリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452(MH<sup>+</sup>).

20 シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン-4-カルボニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 451(MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェ  
ニル] -4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

5 (R) -1-ブチル-4- [4- (3-エトキシピロリジン-1-イル) -2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4- [4-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4- [4-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

15 1- [4-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル) フェニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩  
酸塩

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4- [4-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>).

1- [4-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 417 (MH<sup>+</sup>).

25 1- [5-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル] -4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 375(MH<sup>+</sup>).

5 1-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 417(MH<sup>+</sup>).

4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)ベンゾニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 382(MH<sup>+</sup>).

10 4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)ベンゾニトリル 塩酸塩

MS m/e (ESI) 424(MH<sup>+</sup>).

15 1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)-4-チアゾール-2-イルフェニル]ピペラジン 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>).

20 2-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロパンカルボン酸メチルアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412(MH<sup>+</sup>).

25 シス-2-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル}シクロプロパンカルボン酸ジメチルアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426(MH<sup>+</sup>).

- 1- (1-メチルシクロプロピルメチル) -4- [2- (3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).
- 5 1- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル] -4-プロピルピペラジ  
ン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>).
- 1-ブチル-4- [2- (3, 5-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジ  
ン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 329(MH<sup>+</sup>).
- 10 1-ブチル-4- [2- (4-トリフルオロメチルシクロヘキシル) フェニル] ピ  
ペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).
- 1- {4- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-  
イル} ブタン-1-オン  
MS m/e (ESI) 393(MN a<sup>+</sup>).
- 15 1-ブチル-4- [2- (4-フェニルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩  
酸塩  
MS m/e (ESI) 377(MH<sup>+</sup>).
- 3- [4- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) -3- (4-ブチルピペラジン-1-  
1-イル) フェニル] プロピオン酸メチルエステル 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 443(MH<sup>+</sup>).
- 20 [4- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) -3- (4-ブチルピペラジン-1-イ  
ル) フェノキシ] 酢酸エチルエステル 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 459(MH<sup>+</sup>).
- 25 1- [2- (4-tert-ブチルシクロヘキシル) -4-ピペリジン-1-イルフェニ  
ル] -4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

5 4-[4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)-5-メトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 514 (MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>).

25 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

10 4-[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>).

25 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 357 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

15 1-シクロプロピルメチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

20 1-ブチル-4-(2-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-(2-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 351 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-(2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル

) ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 353(MH<sup>+</sup>).1-(2-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩5 MS m/e (ESI) 395(MH<sup>+</sup>).1-[4-(2-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 367(MH<sup>+</sup>).10 1-[4-(2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン-2-オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>).1-{4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).15 [2-メトキシ-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-5-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩MS m/e (ESI) 416(MH<sup>+</sup>).4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩20 MS m/e (ESI) 424(MH<sup>+</sup>).4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 438(MH<sup>+</sup>).25 4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イルフェニル]モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 436(MH<sup>+</sup>).



4-{3-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イル-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 480(MH<sup>+</sup>).

5 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440(MH<sup>+</sup>).

4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 438(MH<sup>+</sup>).

4-{3-スピロ [4. 5] デカ-8-イル-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル}モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

15 1-[4-(4-モルホリン-4-イル-2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン-1-イル] ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452(MH<sup>+</sup>).

20 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 480(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [4. 5] デカ-

7-エン-8-イルフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 508(MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468(MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 510(MH<sup>+</sup>).

1-{4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル] ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).

15 [2-メトキシ-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)-5-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 444(MH<sup>+</sup>).

[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシ-5-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 428(MH<sup>+</sup>).

[2-メトキシ-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472(MH<sup>+</sup>).

25 1-シクロプロピルメチル-4-(4-ピペリジン-1-イル-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-(4-ピロリジン-1-イル-2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

5 1-シクロプロピルメチル-4-(4-ピロリジン-1-イル-2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>).

1-[5-メトキシ-4-ピロリジン-1-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

シス-2, 6-ジメチル-4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

15 シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

20 4-[2-エトキシ-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)-5-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>).

25 4-[2-エトキシ-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル]-5-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 526 (MH<sup>+</sup>).

4-[2-エトキシ-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-5-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>).

5. 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 352 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

- 10 MS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 340 (MH<sup>+</sup>).

- 15 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 354 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 352 (MH<sup>+</sup>).

- 20 1-(2-フルオロエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 346 (MH<sup>+</sup>).

1-(3-フルオロプロピル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩

- 25 MS m/e (ESI) 360 (MH<sup>+</sup>).

1-(4-フルオロブチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロ

ヘキシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 366 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 368 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>).

4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1-プロピルピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 360 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ

キシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサー1-エ  
ニル) フェニル] ピロリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 326 (MH<sup>+</sup>).

10 1-ブチル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサー1-エニ  
ル) フェニル] ピロリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 340 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キサー1-エニル) フェニル] ピロリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 338 (MH<sup>+</sup>).

15 1-プロピル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル] ピロリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 328 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニ  
ル] ピロリジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 342 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-3-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル) フェニル] ピロリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 340 (MH<sup>+</sup>).

25 1-シクロプロピルメチル-4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキサー1-エニル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>).

- 4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1-プロピルピペリジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>).
- 5 1-シクロプロピルメチル-4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 372(MH<sup>+</sup>).
- 1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 354(MH<sup>+</sup>).
- 10 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 368(MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 366(MH<sup>+</sup>).
- 15 1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 356(MH<sup>+</sup>).
- 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 370(MH<sup>+</sup>).
- 20 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 368(MH<sup>+</sup>).
- 25 4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェニル] 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸  
塩

5 MS m/e (ESI) 370 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル] -1-プロピルピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 360 (MH<sup>+</sup>).

10 1-ブチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラ  
メチルシクロヘキシル) フェニルピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[2-フルオロ-6-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]  
ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 355 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル) -5-フル  
オルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) -5-トリフルオロメ  
チルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>).



1-ブチル-4-[5-t-ブチル-2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>).

5 [4-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]酢酸

MS m/e (ESI) 413 (M<sup>-</sup>).

1-[4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-イル]ブタン-1-オン

MS m/e (ESI) 391 (MN a<sup>+</sup>).

10 2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 384 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(プロパン-1-スルホニル)ピペラジン

15 MS m/e (ESI) 429 (MN a<sup>+</sup>).

2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-1-フェニルエタノン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>).

20 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

25 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

4-[5-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル]-2,6-シス-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

10 1-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-1-オン

MS m/e (ESI) 514 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 542 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-メトキシ-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 486 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 427 (MH<sup>+</sup>).

[5-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 416 (MH<sup>+</sup>).

25 1-[5-メトキシ-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

1 - [5-メトキシ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 401 (MH<sup>+</sup>).

5 1-ペンチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

1-ペンチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1 - {4 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 5-メトキシフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

15 1 - [4 - (4-モルホリン-4-イル-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル) ピペラジン-1-イル] ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

4 - [4 - (4-プロピルピペラジン-1-イル) - 3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

20 4 - [4 - (4-ペンチルピペラジン-1-イル) - 3-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [4. 5] デカ-7-エン-8-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>).

1 - {4 - [4 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) - 2-スピロ [4. 5]

デカ-7-エン-8-イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン  
塩酸塩

MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ[4.5]デカ-  
8-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-  
2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

10 1-ブチル-4-(4-ピペリジン-1-イル-2-スピロ[4.5]デカ-8-  
イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-(4-ピペリジン-1-イル-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル  
)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 480 (MH<sup>+</sup>).

1-(4-ピロリジン-1-イル-2-スピロ[4.5]デカ-8-イルフェニル  
)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).

20 1-ブチル-4-[5-メトキシ-4-ピロリジン-1-イル-2-(3,3,5,  
,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

シス-2,6-ジメチル-4-{3-スピロ[4.5]デカ-8-イル-4-[4-  
(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}モ  
ルホリン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 510 (MH<sup>+</sup>).

4-[2-エトキシ-4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル)-5-(3,3

- 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 500 (MH<sup>+</sup>).
- 4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-2-エトキシ-  
5-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン 塩  
5 酸塩  
MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).
- 1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル)-5-トリフルオロメチルフェニル] ピペラジン 塩酸塩  
10 MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キサ-1-エニル)-5-トリフルオロメチルフェニル] ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル)-5-トリフルオロメチルフェニル] ピペラジン 塩酸塩  
15 MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>).
- 1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェ  
ニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 340 (MH<sup>+</sup>).
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘ  
キシル) フェニル] ピペリジン 塩酸塩  
20 MS m/e (ESI) 354 (MH<sup>+</sup>).
- 1-ブチル-4-[4-メチル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキ  
シル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 368 (MH<sup>+</sup>).
- 4-[5-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エ  
ニル) フェニル]-1-プロピルピペリジン 塩酸塩  
25

MS m/e (ESI) 358(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸

MS m/e (ESI) 372(MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4-[2-フルオロ-6-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 372(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4, 5-ジメトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 417(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-6-メトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-メトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-5-エトキシフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 401(MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 313(MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 329(MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル]-4-プロピルピペラ

ジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 315 (MH<sup>+</sup>).1 - { 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) フェニル ] ピペラジン - 1 -  
- イル } ブタン - 1 - オン5 MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).1 - ブチル - 4 - ( 2 - シクロヘキサ - 1 - エニルフェニル ) ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 299 (MH<sup>+</sup>).{ 4 - [ 2 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) フェニル ] ピペラジン - 1 - イル  
} アセトニトリル 塩酸塩10 MS m/e (ESI) 340 (MH<sup>+</sup>).2 - { 4 - [ 2 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキサ - 1 - エニル ) - 4 - モルホリン  
- 4 - イルフェニル ] ピペラジン - 1 - イル } - N - エチルアセトアミド 塩酸塩MS m/e (ESI) 469 (MH<sup>+</sup>).4 - [ 3 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - ペンチルピペラジン -  
1 - イル ) フェニル ] モルホリン 塩酸塩

15

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).4 - [ 3 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキサ - 1 - エニル ) - 4 - ( 4 - プロピルピ  
ペラジン - 1 - イル ) フェニル ] モルホリン 塩酸塩MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).4 - [ 3 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 4 - プロピルピペラジン -  
1 - イル ) フェニル ] モルホリン 塩酸塩

20

MS m/e (ESI) 428 (MH<sup>+</sup>).4 - { 3 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 4 - [ 4 - ( 3 - メチルブチル )  
ピペラジン - 1 - イル ] フェニル } モルホリン 塩酸塩25 MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).4 - { 3 - ( 4 - t - ブチルシクロヘキシル ) - 4 - [ 4 - ( テトラヒドロピラン

- ー4ーイルメチル) ピペラジンー1ーイル] フェニル} モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 484(MH<sup>+</sup>).
- 1ー[2ー(4ーtーブチルシクロヘキシル) フェニル]ー4ー(2ーエトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩
- 5 MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>).
- 1ー[2ー(4ーtーブチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル]ー4ー(2ーエトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩
- MS m/e (ESI) 371(MH<sup>+</sup>).
- 4ー{3ー(4ーtーブチルシクロヘキサー1ーエニル)ー4ー[4ー(3ーメチルブチル) ピペラジンー1ーイル] フェニル} モルホリン 塩酸塩
- 10 MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).
- 4ー{3ー(4ーtーブチルシクロヘキサー1ーエニル)ー4ー[4ー(テトラヒドロピランー4ーイルメチル) ピペラジンー1ーイル] フェニル} モルホリン 塩酸塩
- MS m/e (ESI) 454(MH<sup>+</sup>).
- 15 MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).
- 1ー[2ー(4ーtーブチルシクロヘキシル) フェニル]ー4ー(テトラヒドロフランー3ーイルメチル) ピペラジン 塩酸塩
- MS m/e (ESI) 385(MH<sup>+</sup>).
- 1ーブチルー4ー[2ー(4, 4ージメチルシクロヘキシル)ー4ー(4ーメトキシピペリジンー1ーイル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩
- 20 MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).
- 1ー[2ー(4ーtーブチルシクロヘキサー1ーエニル) フェニル]ー4ー(テトラヒドロピランー4ーイルメチル) ピペラジン 塩酸塩
- MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>).
- 25 1ーブチルー4ー[2ー(4, 4ージメチルシクロヘキシル)ー4ーピペリジンー1ーイルフェニル] ピペラジン 塩酸塩



MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ジメチルアミン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

- 5 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-プロピル-4-(2-スピロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

- 10 MS m/e (ESI) 311 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-(2-スピロ[2.5]オクター5-エン-6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 323 (MH<sup>+</sup>).

- 15 1-プロピル-4-(2-スピロ[2.5]オクター6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 313 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-(2-スピロ[2.5]オクター6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 325 (MH<sup>+</sup>).

- 20 1-(2-スピロ[2.5]オクター6-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-(2-スピロ[2.5]オクター6-イルフェニル)ピペラジン 塩酸塩

- 25 MS m/e (ESI) 327 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(2-スピロ[2.5]オクター6-イルフェニル)ピペラジン-1-

イル] ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-ペンチル-4-(2-スピロ [2. 5] オクタ-5-エン-6-イルフェニル)

ピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 339 (MH<sup>+</sup>).

1-ペンチル-4-(2-スピロ [2. 5] オクタ-6-イルフェニル) ピペラジン

塩酸塩

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [2

10 . 5] オクタ-6-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[4-(4-エトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [2

. 5] オクタ-6-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

15 1-ブチル-4-(4-ピペリジン-1-イル-2-スピロ [2. 5] オクタ-6

-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン

-1-イル) フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-エトキシピペリジン

-1-イル) フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 442 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4

25 -(4-エトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4- (4-エトキシピペリジン-1-イル) フェニル] -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>).

5 1-ブチル-4- (4-ピロリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>).

1- (4-ピペリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) -4-プロピルピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4- (4-ピペリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 408 (MH<sup>+</sup>).

15 1- (4-ピペリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) -4- (テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 452 (MH<sup>+</sup>).

1- (2-エトキシエチル) -4- (4-ピペリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

20 1- (2-メトキシエチル) -4- (4-ピペリジン-1-イル-2-スプロ [2, 5] オクター6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロブチルメチル-4- [2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4- (4-エトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).

シス-2, 6-ジメチル-4- [4- (4-ペンチルピペラジン-1-イル) -3-

ースピロ [2. 5] オクター6-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [2. 5] オ  
クター6-イルフェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

シス-4-[4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-3-スピ  
ロ [2. 5] オクター6-イルフェニル]-2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

10 シス-2, 6-ジメチル-4-{3-スピロ [2. 5] オクター6-イル-4-[  
4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン-1-イル] フェニル}  
モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [2. 5] オク  
タ-6-イルフェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-(2-シクロペンタ-1-エニルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 285 (MH<sup>+</sup>).

2-メチル-1-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)  
フェニル] ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オール 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン  
-1-カルボン酸エチルエステル

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>).

25 1-{4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピ  
ペラジン-1-イル} ブタン-1-オン

MS m/e (ESI) 341 (MH<sup>+</sup>).

- 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-シクロヘキサ-1-エニル  
フェニル] モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 384(MH<sup>+</sup>).
- 5 1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシ  
エチル) ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 331(MH<sup>+</sup>).
- 4-{3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-[4-(4,4,4-トリフ  
ルオロブチル) ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 496(MH<sup>+</sup>).
- 10 4-{3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-[4-(4,4,  
4-トリフルオロブチル) ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 494(MH<sup>+</sup>).
- 4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン  
-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 442(MH<sup>+</sup>).
- 15 4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-シクロヘキシルメチル  
ピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 482(MH<sup>+</sup>).
- 4-{3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-エチルブチル)  
ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 470(MH<sup>+</sup>).
- 20 1-[4-(2-スピロ [2.5] オクター5-エン-6-イルフェニル) ピペラ  
ジン-1-イル] ブタン-2-オン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 339(MH<sup>+</sup>).
- 25 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-スピロ [2.5] オクター  
6-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 412 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4 - (4-エトキシピペリジン  
- 1-イル) フェニル] - 4-イソブチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 456 (MH<sup>+</sup>).

5 1 - ペンチル - 4 - (4-ピペリジン - 1-イル - 2-スピロ [2. 5] オクター  
6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>).

1 - イソブチル - 4 - (4-ピペリジン - 1-イル - 2-スピロ [2. 5] オクタ  
- 6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 410 (MH<sup>+</sup>).

1 - シクロブチルメチル - 4 - (4-ピペリジン - 1-イル - 2-スピロ [2. 5]  
] オクター 6-イルフェニル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>).

15 1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4 - (4-エトキシピペリジン  
- 1-イル) フェニル] - 4 - (2-エトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4 - (4-エトキシピペリジン  
- 1-イル) フェニル] - 4 - (2-メトキシエチル) ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 458 (MH<sup>+</sup>).

20 シス - 2, 6-ジメチル - 4 - [4 - (4-プロピルピペラジン - 1-イル) - 3  
- スピロ [2. 5] オクター 6-イルフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

シス - 4 - [4 - (4-イソブチルピペラジン - 1-イル) - 3-スピロ [2. 5]  
] オクター 6-イルフェニル] - 2, 6-ジメチルモルホリン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1 - イソブチル - 4 - [4 - (4-メトキシピペリジン - 1-イル) - 2-スピロ

[2. 5] オクター6-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).1-シクロプロピルメチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-  
2-スピロ [2. 5] オクター6-イルフェニル] ピペラジン 塩酸塩5 MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).1-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-スピロ [2. 5] オ  
クター6-イルフェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラ  
ジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 482 (MH<sup>+</sup>).10 1-(4-ブromo-2-スピロ [2. 5] オクター6-イルフェニル)-4-ブチ  
ルピペラジンMS m/e (ESI) 405 (MH<sup>+</sup>).1-ブチル-4-(2-シクロペンチルフェニル) ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 287 (MH<sup>+</sup>).15 1-(2-シクロペンチルフェニル)-4-プロピルピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 273 (MH<sup>+</sup>).1-(2-シクロペンチルフェニル)-4-シクロプロピルメチルピペラジン 塩  
酸塩MS m/e (ESI) 285 (MH<sup>+</sup>).20 1-[4-{2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン-1-  
イル]-2-シクロヘキシルエタノンMS m/e (ESI) 425 (MH<sup>+</sup>).2-[4-{2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン-1-  
-イル] シクロヘキサノン 塩酸塩25 MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).3-[4-{2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン-1-

イル] ピペリジン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 398 (MH<sup>+</sup>).

2-[4-{2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン-1-イル]-N-(2-フルオロエチル) アセトアミド 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>).

4-{3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル} モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 444 (MH<sup>+</sup>).

10 2-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル}-1-フェニルエタノール 塩酸塩

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>).

1-{4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 454 (MH<sup>+</sup>).

15 4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(2,5-ジメチルピロール-1-イル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

20 MS m/e (ESI) 448 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-[4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル) エチル] ピペラジン-1-イル] フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 498 (MH<sup>+</sup>).

25 1-[4-ブromo-2-(4-t-ブチルシクロヘキシル) フェニル]-4-ブチルピペラジン 塩酸塩



MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>).

4-[5-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 472 (MH<sup>+</sup>).

5 4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-4-[4-(2-エチルブチル)ピペラジン-1-イル]フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 470 (MH<sup>+</sup>).

4-[3-(4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル] モルホリン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(3-メチルブチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

15 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

1-{2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル}-4-(3-メチルスルファニルプロピル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 389 (MH<sup>+</sup>).

20 1-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-チオフェン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>).

25 4-[5-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-2-メトキシ-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル] モルホリン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 514 (MH<sup>+</sup>).

- 4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチルピペラジン 二塩酸塩  
MS m/e (ESI) 455 (MH<sup>+</sup>).
- 5 4-[4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 484 (MH<sup>+</sup>).
- 4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-4-(4-シクロペンチルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 468 (MH<sup>+</sup>).
- 10 4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-シクロペンチルメチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 466 (MH<sup>+</sup>).
- 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-シクロペンチルメチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).
- 15 1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).
- 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-4-ペンチルピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 369 (MH<sup>+</sup>).
- 20 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-5-ピロリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩  
MS m/e (ESI) 424 (MH<sup>+</sup>).
- 25 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-5-ピロリジン-1-イルフェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

1-ブチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

5 1-(2-スピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-3-イルフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).

10 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 438 (MH<sup>+</sup>).

1-[2-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-フラン-2-イルメチルピペラジン 塩酸塩

15 MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>).

N-エチル-2-[4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド 塩酸塩

MS m/e (ESI) 499 (MH<sup>+</sup>).

20 [4-[2-(4,4-ジエチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]モルホリン-4-イルメタノン

MS m/e (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]アゼパン 塩酸塩

25 MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-3-(4,4-ジメチルシクロ

ヘキシル) フェニル] アゾカン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 440 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) - 4-ピペリジン-1-イルフェニル] - 4-フラン-3-イルメチルピペラジン 塩酸塩

5 MS m/e (ESI) 436 (MH<sup>+</sup>).

1 - [4 - {2 - (4-エチルシクロヘキサ-3-エニル) - 4-モルホリン-4-イルフェニル} ピペラジン-1-イル] ブタン-2-オン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 426 (MH<sup>+</sup>).

10 1 - [4 - (4-プロモピペリジン-1-イル) - 2 - (4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 504 (MH<sup>+</sup>).

1-シクロプロピルメチル-4-[4-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).

15 1-シクロプロピルメチル-4-[4-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>).

20 1-シクロヘキシルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>).

1 - (2-エチルブチル) - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

25 1 - [5 - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] - 4-プロピルピペラジン

塩酸塩MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>).1-メチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩5 MS m/e (ESI) 315 (MH<sup>+</sup>).1-エチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 329 (MH<sup>+</sup>).10 1-ピリジン-4-イルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩MS m/e (ESI) 392 (MH<sup>+</sup>).3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール 塩酸塩MS m/e (ESI) 359 (MH<sup>+</sup>).15 3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール 塩酸塩MS m/e (ESI) 373 (MH<sup>+</sup>).3-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-4-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェノール 塩酸塩20 MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).1-シクロプロピルメチル-4-[4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 二塩酸塩MS m/e (ESI) 462 (MH<sup>+</sup>).25 2-[4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イルメチル]シクロプロパンカルボン酸 塩酸塩

MS m/e (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>).

1 - (2 - メタンスルホニルエチル) - 4 - {2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 407 (MH<sup>+</sup>).

5 1 - シクロプロピルメチル - 4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] - [1, 4] ジアゼパン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 367 (MH<sup>+</sup>).

1 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン 塩酸塩

10 MS m/e (ESI) 397 (MH<sup>+</sup>).

メチル - [2 - [4 - {2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン - 1 - イル] エチル] アミン 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 358 (MH<sup>+</sup>).

15 ジメチル - {2 - [4 - {2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル} ピペラジン - 1 - イル] エチル} アミン 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 372 (MH<sup>+</sup>).

2 - プロピル - 5 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 353 (MH<sup>+</sup>).

20 2 - シクロプロピルメチル - 5 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) フェニル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 365 (MH<sup>+</sup>).

25 1 - {4 - [2 - (3, 3, 5, 5 - テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン - 1 - イルメチル} シクロプロパノール 塩酸塩

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>).

1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>).

5 1-[4-フルオロメチル-2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-4-プロピルピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>).

1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3,3,4,4-テトラメチルシクロペンタ-1-エニル)フェニル]ピペラジン 塩酸塩

MS m/e (ESI) 383 (MH<sup>+</sup>).

10 2-[4-[2-(4-t-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-N-ピリジン-2-イルアセトアミド 二塩酸塩

MS m/e (ESI) 435 (MH<sup>+</sup>).

【0474】

(試験例1) Jurkat 細胞接着系における化合物評価

15 <Human fibronectin の 96 穴プレートへの固相化>

Human fibronectin (Becton Dickinson Biosciences 社製) を phosphate-buffered saline (以下 PBS と略す。Sigma 社製) で 0.1~0.01 μg/ml になるように希釈し、それを 50 μl/well で 96 穴プレート (Becton Dickinson 社製) に添加して、4℃で 1 晩静置させた。翌日、プレートから上清を除去し、これに 1% bovine serum albumin (20 以下 BSA と略す。Sigma 社製) を含む PBS を 100 μl/well 添加して、これを CO<sub>2</sub> incubator (ヒラサワ社製) 内で 37℃ 2 時間保温した。

<接着アッセイ>

上記のプレートから上清を除去し、1mg/ml BSA を含む RPMI-1640 (Sigma 社製) に懸濁した Jurkat 細胞を 2.5 x 10<sup>5</sup> 個/well になるよう 80 μl/well 添加した。これに直ちに、1mg/ml BSA を含む RPMI-1640 で各濃度に希釈した化合物を 10 μl/well 添加し、続いて 1mg/ml BSA を含む RPMI-1640 で調製した 100nM phorbol

myristate acetate (以下 PMA と略す。Sigma 社製) を  $10 \mu\text{l/well}$  添加後、プレートを  $37^\circ\text{C}$  で 45~60 分間  $\text{CO}_2$  incubator 内で保温した。プレートから上清を除去し  $100 \mu\text{l/well}$  の RPMI-1640 で数回洗浄し、そこへ  $3.75 \text{ mM } p\text{-nitrophenol-}N\text{-acetyl-}\beta\text{-D-glucosaminide}$  (Sigma 社製) 及び  $0.25 \%$  Triton X-100 (Sigma 社製) を含む  $50 \text{ mM citrate buffer pH } 5.0$  を  $60 \mu\text{l/well}$  添加し、 $\text{CO}_2$  incubator に入れて  $37^\circ\text{C}$  で 45 分間保温した。保温後、これに  $5 \text{ mM EDTA}$  を含む  $50 \text{ mM glycine buffer pH } 10.4$  を  $90 \mu\text{l/well}$  添加し、EL340 Automated Microplate Reader (BIO-TEK 社製) で  $405 \text{ nm}$  の吸光度を測定し接着細胞数を求めた。PMA 刺激によって上昇した接着細胞数を  $50\%$  に抑制する各化合物の濃度を  $\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$  として表に示した。

10 【表 1】

実施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	実施例	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
1	4.5	20	7.7
7	2.5	22	2.2
8	2.2	28	3.1
9	3.1	30	5.5
10	4.7	31	4.5
12	3.1	32	3.6
13	3.9	47	5.0
14	4.9	48	7.9
15	2.3	69	3.6
17	6.1	85	6.4
18	2.6	103	4.5
19	6.2	117	4.7

【0475】

## (試験例 2) ヒト末梢血好中球接着系における化合物評価

## &lt;ヒト末梢血好中球調製&gt;

ヘパリンナトリウム (清水製薬社製) が  $100 \text{ units}$  入ったプラスチック製遠沈管に、健常人より採血した新鮮血  $25 \text{ ml}$  を添加した。そこへ、 $6\%$  Dextran (Nacalai 社製) を含む生理食塩水 (大塚製薬社製) を  $8 \text{ ml}$  添加し混和後、45 分間室温で静置して赤血球を沈降させた。得られた上清を別のプラスチック製遠沈管に採取し、得



られた上清と等容量の phosphate-buffered saline (以下 PBS と略す。Sigma 社製) を加え、1600rpm で 7 分間室温にて遠心した。得られた血球画分を 4ml の PBS に懸濁し、これを 4ml の Ficoll - Paque™ PLUS (Amersham Biosciences 社製) に重層した。得られた 2 層液を 2000rpm で 30 分間室温にて遠心した後、上清を取り除き沈降物を 10ml の PBS に懸濁し、1200rpm で 7 分間遠心して上清を取り除いた。得られた沈降物を 0.5ml の PBS に再懸濁した後、そこへ蒸留水 (大塚製薬社製) を 10ml 添加し、直ちに 3M NaCl を含む水溶液を 0.5ml 加え等張に戻し、これを 1200rpm で 7 分間遠心して、得られた沈降物を 1mg/ml bovine serum albumin (以下 BSA と略す。Sigma 社製) 含む PBS に再懸濁し、実験使用時まで氷中で保存した。

10 <ヒト末梢血好中球の蛍光標識>

得られた好中球を  $2 \times 10^7$  個/ml になるよう 1mg/ml BSA 含む PBS に懸濁した。そこへ BCECF-AM (Dojin 社製) を終濃度  $5 \mu\text{M}$  になるよう添加して、 $37^\circ\text{C}$  で 45 分間保温した。その後遠心法により 1mg/ml BSA 含む PBS で 2 回洗浄し、 $5 \times 10^7$  個/ml になるよう 1mg/ml BSA 含む PBS に再懸濁して使用時まで氷温保存した。

15 <HUVEC 固相化プレートの作製>

Human umbilical vein endothelial cells (以下 HUVEC と略す) を、10% fetal calf serum 及び  $30 \mu\text{g/ml}$  endothelial cell growth supplement (Becton Dickinson Bioscience 社製) を含む MCDB131 培地 (クロレラ工業社製) に懸濁した。その懸濁液を  $7.5 \times 10^3$  個/well で collagen type 1 固相処理済 96 穴プレート (Iwaki 社製) に添加し、 $\text{CO}_2$  インキュベーター (ヒラサワ社製) で 3 日間培養した。細胞が密 (confluent) になっていることを確認し、上清を捨てプレートを PBS で 2 回洗浄後、 $0.1\%$  glutaraldehyde (関東化学社製) を含む PBS  $100 \mu\text{l/well}$  を添加して 5 分間 HUVEC を固定化した。上清を捨てプレートを PBS で 2 回洗浄後、これに  $100 \mu\text{l/well}$  の PBS を添加し使用時まで  $4^\circ\text{C}$  で保存した。

25 <接着アッセイ>

1mg/ml の BSA を含む RPMI-1640 medium (Sigma 社製) 6.5ml に、氷中保存していた

BCECF-AM 標識された  $5 \times 10^7$  個/ml の好中球懸濁液を 0.5ml 添加して混和後、HUVEC が固相化されたプレートに  $80 \mu\text{l/well}$  を添加した。これに、ただちに  $1\text{mg/ml}$  BSA を含む RPMI-1640 で各濃度に希釈した化合物溶液  $10 \mu\text{l/well}$  と  $1\text{mg/ml}$  BSA を含む RPMI-1640 で調整した  $100\text{nM}$  phorbol myristate acetate (以下 PMA と略す。

- 5 Sigma 社製) を  $10 \mu\text{l/well}$  添加し、 $\text{CO}_2$  インキュベーターで  $37^\circ\text{C}$ 、45 分間保温した。プレートから上清を除去し  $100 \mu\text{l/well}$  の RPMI-1640 で数回洗浄し、そこへ  $0.1\%$  NP-40 (Calbiochem 社) を含む PBS を  $100 \mu\text{l/well}$  添加して、ARVO<sub>TM</sub> SX.1420 マルチラベルカウンタ (Wallac 社製) で蛍光強度を測定し接着細胞数を求めた。PMA 刺激によって上昇した接着細胞数を  $50\%$  に抑制する各化合物の濃度を  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ) として
- 10 表に示した。

【表 2】

実施例	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	実施例	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1	9.1	20	6.1
7	9.8	22	18.1
8	22.5	28	8.5
9	6.7	30	16.9
10	15.6	31	9.5
12	18.3	32	7.0
13	53.9	47	11.8
14	19.7	48	4.9
15	21.0	69	9.4
17	17.9	85	16.4
18	12.1	103	19.3
19	11.6	117	7.1

【0476】

(試験例 3) Oxazolone 誘発大腸好中球浸潤モデルにおける化合物評価

<Oxazolone による感作>

- 15 5~6 週齢雄 Balb/c マウス (日本チャールズリバー社製) の腹部を約 2cm 四方剃毛した。3% の 4-ethoxymethylene-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (以下 oxazolone と略す。Sigma 社製) を含む 100% エタノール溶液を  $150 \mu\text{l}$  ずつ各マウス腹部に塗布

した。

<Oxazolone を含むエマルジョン調製>

1% oxazolone を含む 100%ピーナッツオイル（関東化学社製）に等容量の蒸留水（大塚製薬社製）を加え、ガラス注射筒（トップ社製）を用いて激しく混合し 0.5% oxazolone を含むエマルジョンを調製した。

<Oxazolone による惹起>

Oxazolone 感作してから 3 日目に絶食し、4 日目に、ジエチルエーテル麻酔下のマウスの肛門から約 3cm の部位に上記調製した 0.5%oxazolone を含むエマルジョンを 100  $\mu$ l ずつ各マウスに腸注した。

<大腸浸潤好中球数測定>

各化合物を 0.5% methyl cellulose（Wako 社製）を含む水溶液に懸濁または溶解し、oxazolone エマルジョン腸注の 30 分前に 30mg/kg 経口投与した。Oxazolone 腸注 4 時間後にマウスを頸椎脱臼死させ大腸を摘出し、縦方向に切り開き、生理食塩水で洗浄し、氷冷したプラスチック製遠沈管に移した。これに 1ml の 50mM リン酸カリウム緩衝液（以下 KPB と略す）pH 6.0 を加え組織をヒスコトロン（マイクロテック・ニチオン社製）でホモジネート後、これに 2ml の 50mM KPB, pH 6.0 を加え、3000rpm, 4℃、10 分間遠心して上清を除去した。得られた沈殿物に 1ml の 0.5% Hexadecyltrimethyl-ammonium bromide（Sigma 社製）を含む 50mM KPB, pH6.0 を加え、液体窒素と熱湯を用い凍結融解を 3~5 回繰り返した後、3000rpm, 4℃、10 分間遠心して上清を得た。上清中の myeloperoxidase 酵素活性は以下のように測定した。すなわち、得られた上清 10  $\mu$ l に 37℃に保温した 0.017%  $\sigma$ -dianisidine（Sigma 社製）及び 0.0005%過酸化水素水（Wako 社製）を含む 50mM KPB, pH6.0 を 200  $\mu$ l 加え、450nm における吸光度変化に関して kinetic モードで継時的に 1 分間、EL340 Automated Microplate Reader（BIO-TEK 社製）を用い測定した。単位は 1 分間あたりの吸光度の変化率 (mO.D. /min.)。各化合物の効果については、oxazolone コントロール群、すなわち oxazolone 腸注/化合物無投与群に対する抑制率 (%)

として表に示した。

【表 3】

実施例	抑制率 (%)	実施例	抑制率 (%)
1	45	17	30
7	37	18	50
8	22	19	53
9	35	20	38
10	73	22	28
12	34	28	48
13	13	30	23
14	64	31	38
15	40	32	51

【0477】

(試験例 4) DSS 誘発大腸炎モデルにおける化合物評価

- 5 Dextran sulfate sodium(以下 DSS と略す。 ICN 社製)を 1~3%になるよう溶解した精製水(大塚製薬社製)を 6~7 週齢雄 Balb/c マウス(日本チャールズリバー社製)に 5-7 日間自然飲水させ大腸炎を発症させた。便の硬度、血の含有度合い及び体重増減に基づいてスコア化した Disease Activity Index (以下 DAI と略す)、大腸浸潤好中球数ならびに大腸の長さを指標として化合物を評価した。なお、各化合物を 0.5% methyl cellulose (Wako 社製)を含む水溶液に懸濁または溶解し、1 日 1 回 5~7 日間 30 mg/kg 連日経口投与した。実施例 1、7、8、9、10、12、13、14、15、17、18、19、20、22、28、30、31、32 および 34 の化合物は、DSS コントロール群、すなわち DSS 水付加/化合物無投与群に対して、特に良い改善を示した。

- 15 産業上の利用可能性

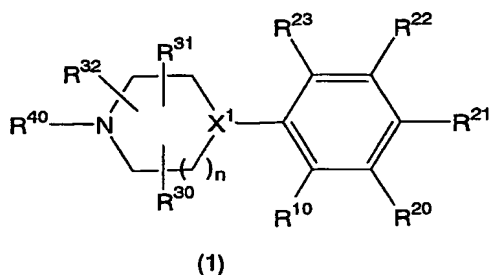
【0478】

本発明の化合物は、優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するので、例えば、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎またはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎などの白

血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防に有用な医薬となり得る。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



(式中、

5        R 1 0 は、下記 A 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5 - 1 0 員シクロアルキル基または下記 A 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5 - 1 0 員シクロアルケニル基を示し、

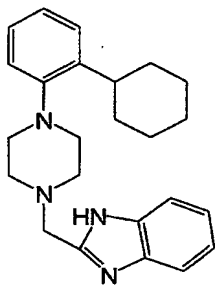
10        R 2 0、R 2 1、R 2 2 および R 2 3 は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 2 - 7 アルキルカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノ (C 1 - 6 アルキル) アミノ基、ジ (C 1 - 6 アルキル) アミノ基、下記 B 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 1 - 6 アルキル基、下記 B 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 1 - 6 アルコキシ基、下記 C 1 群から選択される置換基を有していてもよい 4 - 8 員ヘテロ環基または下記 C 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5 - 1 0 員ヘテロアリール環基を示し、

15

      R 3 0、R 3 1 および R 3 2 は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基または C 2 - 7 アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、

20        R 3 0、R 3 1 または R 3 2 のいずれか 2 つが一緒になって、オキシ基 (式 = O 基) またはメチレン基 (式 - CH<sub>2</sub> - 基) であり、残りの 1 つが、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基または C 2 - 7 アルコキシカルボニル基を示し、

- R 4 0 は、下記 D 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 1 - 1 0 アルキル基、下記 E 1 群から選択される置換基を有していてもよい 3 - 8 員シクロアルキル基、下記 E 1 群から選択される置換基を有していてもよい 4 - 8 員ヘテロ環基、下記 F 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 2 - 7 アルケニル基、下記 F 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 2 - 7 アルキニル基、下記 G 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 2 - 7 アルキルカルボニル基、モノ (C 1 - 6 アルキル) アミノカルボニル基、4 - 8 員ヘテロ環カルボニル基、C 2 - 7 アルコキシカルボニル基または C 1 - 6 アルキルスルホニル基を示し、
- 5
- 10      n は、0、1 または 2 の整数を示し、  
          X 1 は、式 CH 基または窒素原子を示す。  
          ただし、式



- で表される化合物は除く。)
- 15      で表される化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。  
          < A 1 群 >

- 水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1 - 6 アルコキシ基、下記 C 1 群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 ハロアルキル基および C 2 - 7 アルキレン基 (但し、置換される 5 - 1 0 員シクロアルキル基または置換される 5 - 1 0 員シクロアルケニル基と一緒になってスピロ結合が生じる場合に限る)、
- 20

## &lt; B 1 群 &gt;

ハロゲン原子、C 2 - 7 アルコキシカルボニル基およびカルボキシル基、

## &lt; C 1 群 &gt;

シアノ基、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルキル基およびC 1 - 6 アルコキシ基、

## 5 &lt; D 1 群 &gt;

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 アルキル  
チオ基、C 1 - 6 アルキルスルホニル基、C 1 - 6 アルキルスルフィニル基、モ  
ノ (C 1 - 6 アルキル) アミノ基、ジ (C 1 - 6 アルキル) アミノ基、C 2 - 7  
アルキルカルボニルアミノ基、下記H 1 群から選択される置換基を有していても  
10 よい3 - 8 員シクロアルキル基、C 2 - 7 アルコキシカルボニル基、カルボキシ  
ル基、4 - 8 員ヘテロ環基、5 - 10 員ヘテロアリール環基、6 - 10 員アリール  
環基、C 2 - 7 アルキルカルボニル基、6 - 10 員アリール環カルボニル基、  
アミノカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいモノ (C 1 - 6 アル  
キル) アミノカルボニル基、モノ (3 - 8 員シクロアルキル) アミノカルボニル  
15 基、モノ (C 2 - 7 アルコキシアルキル) アミノカルボニル基、ジ (C 1 - 6 アル  
キル) アミノカルボニル基、モノ (5 - 10 員ヘテロアリール環) アミノカル  
ボニル基、C 1 - 6 アルキル基で置換されていてもよい4 - 8 員ヘテロ環カルボ  
ニル基および5 - 10 員ヘテロアリール環カルボニル基、

## &lt; E 1 群 &gt;

20 ハロゲン原子、C 1 - 6 アルコキシ基、オキソ基 (式=O基) およびC 1 - 6  
アルキル基、

## &lt; F 1 群 &gt;

ハロゲン原子およびC 1 - 6 アルコキシ基、

## &lt; G 1 群 &gt;

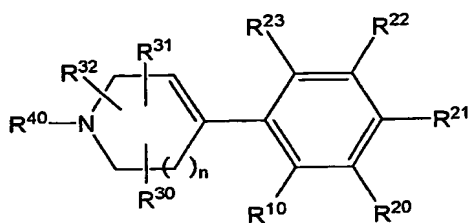
25 3 - 8 員シクロアルキル基、

## &lt; H 1 群 &gt;



水酸基、C 1－6 ハロアルキル基、C 1－6 アルキル基、C 2－7 アルコキシアルキル基、モノ（C 1－6 アルキル）アミノカルボニル基、ジ（C 1－6 アルキル）アミノカルボニル基、C 2－7 アルコキシカルボニル基、カルボキシル基およびC 2－7 シアノアルキル基。

5            2.    一般式



(100)

(式中、

R 1 0 は、下記 A 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5－1 0 員シクロアルキル基または下記 A 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5－1 0 員シクロアルケニル基を示し、

R 2 0、R 2 1、R 2 2 および R 2 3 は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 2－7 アルキルカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノ（C 1－6 アルキル）アミノ基、ジ（C 1－6 アルキル）アミノ基、下記 B 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 1－6 アルキル基、下記 B 1 群から選択される置換基を有していてもよい C 1－6 アルコキシ基、下記 C 1 群から選択される置換基を有していてもよい 4－8 員ヘテロ環基または下記 C 1 群から選択される置換基を有していてもよい 5－1 0 員ヘテロアリール環基を示し、

R 3 0、R 3 1 および R 3 2 は、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基または C 2－7 アルコキシカルボニル基を示すか、あるいは、

R 3 0、R 3 1またはR 3 2のいずれか2つが一緒になって、オキソ基（式＝O基）またはメチレン基（式－CH<sub>2</sub>－基）であり、残りの1つが、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C 1－6アルキル基、C 1－6アルコキシ基またはC 2－7アルコキシカルボニル基を示し、

- 5 R 4 0は、下記D 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－1 0アルキル基、下記E 1群から選択される置換基を有していてもよい3－8員シクロアルキル基、下記E 1群から選択される置換基を有していてもよい4－8員ヘテロ環基、下記F 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2－7アルケニル基、下記F 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2－7アルキニル基、  
10 下記G 1群から選択される置換基を有していてもよいC 2－7アルキルカルボニル基、モノ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基、4－8員ヘテロ環カルボニル基、C 2－7アルコキシカルボニル基またはC 1－6アルキルスルホニル基を示し、

nは、0、1または2の整数を示す。）

- 15 で表される化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< A 1 群 >

- 水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1－6アルコキシ基、下記C 1群から選択される置換基を有していてもよいフェニル基、C 1－6アルキル基、C 1－6ハロアルキル基およびC 2－7アルキレン基（但し、置換される5－1 0員シクロアルキル基または置換される5－1 0員シクロアルケニル基と一緒にあってスピロ結合が生じる場合に限る）、  
20

< B 1 群 >

ハロゲン原子、C 2－7アルコキシカルボニル基およびカルボキシ基、

< C 1 群 >

- 25 シアノ基、ハロゲン原子、C 1－6アルキル基およびC 1－6アルコキシ基、

< D 1 群 >

水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 アルキル  
チオ基、C 1－6 アルキルスルホニル基、C 1－6 アルキルスルフィニル基、モ  
ノ（C 1－6 アルキル）アミノ基、ジ（C 1－6 アルキル）アミノ基、C 2－7  
アルキルカルボニルアミノ基、下記H 1 群から選択される置換基を有していても  
5 よい3－8員シクロアルキル基、C 2－7 アルコキシカルボニル基、カルボキシ  
ル基、4－8員ヘテロ環基、5－10員ヘテロアリール環基、6－10員アリー  
ル環基、C 2－7 アルキルカルボニル基、6－10員アリール環カルボニル基、  
アミノカルボニル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいモノ（C 1－6 アル  
キル）アミノカルボニル基、モノ（3－8員シクロアルキル）アミノカルボニル  
10 基、モノ（C 2－7 アルコキシアルキル）アミノカルボニル基、ジ（C 1－6 ア  
ルキル）アミノカルボニル基、モノ（5－10員ヘテロアリール環）アミノカル  
ボニル基、C 1－6 アルキル基で置換されていてもよい4－8員ヘテロ環カルボ  
ニル基および5－10員ヘテロアリール環カルボニル基、

<E 1 群>

15 ハロゲン原子、C 1－6 アルコキシ基、オキシ基（式＝O基）およびC 1－6  
アルキル基、

<F 1 群>

ハロゲン原子およびC 1－6 アルコキシ基、

<G 1 群>

20 3－8員シクロアルキル基、

<H 1 群>

水酸基、C 1－6 ハロアルキル基、C 1－6 アルキル基、C 2－7 アルコキシ  
アルキル基、モノ（C 1－6 アルキル）アミノカルボニル基、ジ（C 1－6 アル  
キル）アミノカルボニル基、C 2－7 アルコキシカルボニル基、カルボキシル基  
25 およびC 2－7 シアノアルキル基。

3. R 1 0 が下記A 2 群から選択される置換基を有していてもよい5－10

員シクロアルキル基または下記A 2群から選択される置換基を有していてもよい5-10員シクロアルケニル基である、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

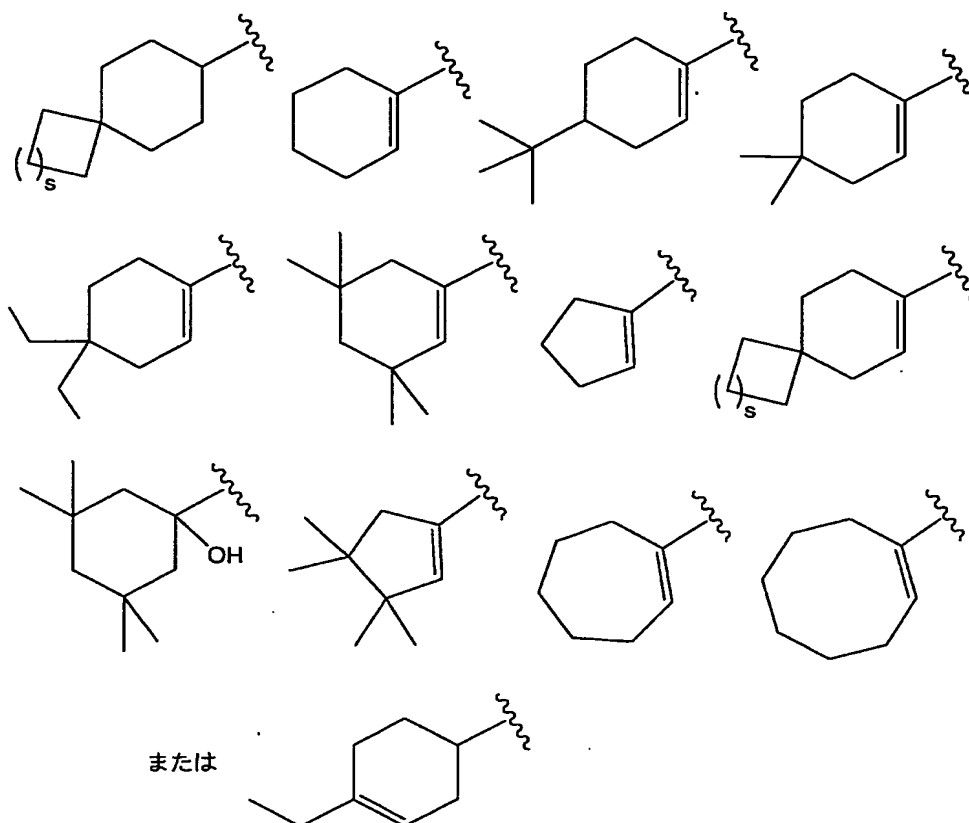
< A 2群 >

5 水酸基、フェニル基、C 1-6アルキル基、C 1-6ハロアルキル基およびC 2-7アルキレン基（但し、置換される5-10員シクロアルキル基または置換される5-10員シクロアルケニル基と一緒にになってスピロ結合が生じる場合に限る）。

10 4. R 10が水酸基、フェニル基、C 1-6アルキル基、C 1-6ハロアルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよい5-10員シクロアルキル基または水酸基、フェニル基、C 1-6アルキル基、C 1-6ハロアルキル基、1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基もしくはペンタメチレン基で置換していてもよい5-10員シクロアルケニル基である、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

15 但し、置換基が1, 2-エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基またはペンタメチレン基である場合は、置換される5-10員シクロアルキル基または置換される5-10員シクロアルケニル基と一緒にになってスピロ結合が生じる場合に限る。

20 5. R 10が、シクロヘキシル基、4-t-ブチルシクロヘキシル基、4, 4-ジメチルシクロヘキシル基、4, 4-ジエチルシクロヘキシル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル基、3, 5-ジメチルシクロヘキシル基、4-フェニルシクロヘキシル基、4-トリフルオロメチルシクロヘキシル基、4-n-ブチルシクロヘキシル基、シクロペンチル基、3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、式



(式中、sは0、1、2または3の整数を意味する。)で表わされる基である、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

- 5      6. R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>が、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sup>2-7</sup>アルキルカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、モノ(C<sup>1-6</sup>アルキル)アミノ基、ジ(C<sup>1-6</sup>アルキル)アミノ基、上記B<sup>1</sup>群から選択される置換基を有していてもよいC<sup>1-6</sup>アルキル基、上記B<sup>1</sup>群から選択される置換基を有していてもよいC<sup>1-6</sup>アルコキシ基、
- 10      、上記C<sup>1</sup>群から選択される置換基を有していてもよい4-8員ヘテロ環基または上記C<sup>1</sup>群から選択される置換基を有していてもよい5-6員ヘテロアリアル環基である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるい

はそれらの水和物。

7. R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3が、同一または異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、上記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－6アルキル基、上記B 1群から選択される置換基を有していてもよいC 1－6アルコキシ基、上記C 1群から選択される置換基を有していてもよい4－8員ヘテロ環基（但し、当該4－8員ヘテロ環の窒素原子に結合する水素原子を除いて誘導される基に限る）または下記C 2群から選択される置換基を有していてもよい5－6員ヘテロアリアル環基である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< C 2群 >

C 1－6アルコキシ基およびC 1－6アルキル基。

8. R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3が、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、上記C 2群から選択される置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基、上記C 2群から選択される置換基を有していてもよいピペリジン－1－イル基、上記C 2群から選択される置換基を有していてもよいピロリジン－1－イル基、アゼチジン－1－イル基、ピリジン－2－イル基またはピリジン－3－イル基である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

9. R 2 0、R 2 1、R 2 2およびR 2 3のうち、少なくとも2つが水素原子であり、残りが、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アセチル基、モノメチルアミノ基、モノエチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基、上記C 2群から選択される置換基を有していてもよいモルホリン－4－イル基、上記C 2群から選択される置換基を有してい

てもよいピペリジン-1-イル基、上記C 2群から選択される置換基を有しているてもよいピロリジン-1-イル基、アゼチジン-1-イル基、ピリジン-2-イル基またはピリジン-3-イル基である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5. 10. R 20、R 21、R 22およびR 23のうち、3つが水素原子であり、残りの1つが、水素原子、フッ素原子、シアノ基、ジメチルアミノ基、メチル基、メトキシ基、下記C 3群から選択される置換基を有しているてもよいモルホリン-4-イル基、下記C 3群から選択される置換基を有しているてもよいピペリジン-1-イル基または下記C 3群から選択される置換基を有しているてもよいピロリジン-1-イル基である、請求項1乃至5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

< C 3群>

メトキシ基、エトキシ基およびメチル基。

- 15 11. R 30、R 31およびR 32が、同一または異なって、水素原子またはC 1-6アルキル基を示すか、あるいは、R 30およびR 31が一緒になってオキシ基（式=O基）であり、R 32が水素原子またはC 1-6アルキル基である、請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

- 20 12. R 30、R 31およびR 32が、同一または異なって、水素原子またはメチル基を示すか、あるいは、R 30およびR 31が一緒になってオキシ基（式=O基）であり、R 32が水素原子またはメチル基である、請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

13. R 30、R 31およびR 32がすべて水素原子である、請求項1乃至10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

- 25 14. R 40が上記D 1群から選択される置換基を有しているてもよいC 1-6アルキル基、上記E 1群から選択される置換基を有しているてもよい3-8員シ

クロアルキル基、C 2－7アルケニル基、C 2－7アルキニル基またはC 2－7アルキルカルボニル基である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

5 15. R 40が下記D 2群から選択される置換基を有していてもよいC 1－6アルキル基である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

<D 2群>

10 水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、C 1－6アルコキシ基、3－8員シクロアルキル基、4－8員ヘテロ環基、モノ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基、ジ（C 1－6アルキル）アミノカルボニル基、C 2－7アルキルカルボニル基、5員ヘテロアリール環基、4－8員ヘテロ環カルボニル基およびフェニル基。

15 16. R 40がn－プロピル基、n－ブチル基、n－ペンチル基、イソブチル基、エチルカルボニルメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、シクロプロピルメチル基またはテトラヒドロピラン－4－イルメチル基である、請求項 1 乃至 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

17. nが1の整数である、請求項 1 乃至 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物。

20 18. X 1が窒素原子である、請求項 1 または 3 乃至 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの塩あるいはそれらの水和物。

19. 下記化合物群から選択される、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物：

25 1－[2－(4, 4－ジメチルシクロヘキシル)－5－メトキシフェニル]－4－ペンチルピペラジン、  
1－ブチル－4－[2－(4－t－ブチルシクロヘキサ－1－エニル)－4－(4－メトキシピペリジン－1－イル)フェニル]ピペラジン、



- 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、
- 5 2-{4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-N-エチルアセトアミド、
- シス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、
- トランス-4-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)-3-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、
- 10 1-ブチル-4-(2-シクロヘキシルフェニル)ピペラジン、
- 1-ブチル-4-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン、
- 1-{4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン、
- 15 4-[3-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル]モルホリン、
- 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキシル)フェニル]-4-(2-メトキシエチル)ピペラジン、
- 1-[2-(4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]-4-シクロプロピルメチルピペラジン、
- 20 1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン、
- 4-[4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]モルホリン、
- 25 1-{4-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル)-4-モルホリン-4-イルフェニル]ピペラジン-1-イル}ブタン-2-オン、

- 1-プロピル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 1-ブチル-4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) -2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 5 1-ブチル-4-[2-(3, 5-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 1-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル) フェニル] -4-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル) ピペラジン、
- 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) -3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] モルホリン、
- 10 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) -3-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] モルホリン、
- 1-[4-(4-エトキシピペリジン-1-イル) -2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -4-プロピルピペラジン、
- 15 シス-4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル) -3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) フェニル] -2, 6-ジメチルモルホリン、
- 4-{4-(4-ペンチルピペラジン-1-イル) -3-スピロ [2. 5] オクタ-6-イルフェニル} モルホリン、
- 1-[3-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] -4-プロピルピペラジン、
- 20 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、
- 1-ブチル-4-{2-(3, 3, 4, 4-テトラメチルシクロペンチル) フェニル} ピペラジン、
- 25 1-ブチル-4-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -4-(4-エトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン、

- 1-ブチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 5 1-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、
- 1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル] ピペラジン、
- 1-{4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} ブタン-2-オン、
- 10 1-(2-メトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、
- 4-[4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)-5-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル)-2-メトキシフェニル]-モルホリン、
- 15 1-ブチル-4-(2-スピロ [4. 5] デカ-8-イルフェニル) ピペラジン、
- 1-[2-(4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) フェニル]-4-イソブチルピペラジン、
- 1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4, 4-ジエチルシクロヘキシル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) フェニル] ピペラジン、
- 20 4-[3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル) フェニル] モルホリン、
- {4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン-1-イル} アセトニトリル、
- 25 1-(2-エトキシエチル)-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル) フェニル] ピペラジン、

- (R) - 1 - ブチル - 4 - [ 2 - ( 4 , 4 - ジエチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル ) フェニル ] ピペラジン、  
1 - [ 4 - メチル - 2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) フェニル ] - 4 - プロピルピペラジン、  
5 1 - [ 4 - メトキシ - 2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) フェニル ] - 4 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルメチル ) ピペラジン、  
1 - ブチル - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキシル ) フェニル ] ピペリジン、  
1 - イソブチル - 4 - [ 2 - ( 3 , 3 , 4 , 4 - テトラメチルシクロペンタ - 1  
10 - エニル ) フェニル ] ピペラジン、および  
1 - [ 2 - ( 4 - シクロプロピルメチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] - 3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチルシクロヘキサノール。

20. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する医薬。

- 15 21. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、細胞接着抑制または細胞浸潤抑制剤。

22. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤。

- 20 23. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息またはアトピー性皮膚炎の治療または予防剤。

24. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する炎症性腸疾患の治療または予防剤。

- 25 25. 請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物を含有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病の治療または予防

剤。

26. 医薬を製造するための、請求項1または2のいずれか一項に記載の化合物またはその塩あるいはそれらの水和物の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019795

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/06, 207/12, 207/273, 207/325, 211/14, 211/16, 211/18, 211/38, 211/42, 211/46, 211/56, 211/58, 211/62, 211/70, 211/72, 213/36, 213/64, 213/75, 233/04, 241/18, 257/04, 261/08, 265/30, 265/32, 271/10,  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/06, 207/12, 207/273, 207/325, 211/14, 211/16, 211/18, 211/38, 211/42, 211/46, 211/56, 211/58, 211/62, 211/70, 211/72, 213/36, 213/64, 213/75, 233/04, 241/18, 257/04, 261/08, 265/30, 265/32, 271/10,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/059108 A1 (ELI LILLY AND CO.), 01 August, 2002 (01.08.02), & JP 2004-523529 A & EP 1368340 A1 & CA 2431996 A & US 2004/092507 A1	1-26
A	JP 5-186434 A (SYNTHELABO), 27 July, 1993 (27.07.93), & EP 522915 A1 & FR 2678271 A1 & CA 2072528 A & NO 9202524 A & AU 9218590 A1 & CN 1067884 A & HU 61996 A2 & ZA 9204787 A & US 5244901 A	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
 18 April, 2005 (18.04.05)

Date of mailing of the international search report  
 10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019795

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>JP 2003-506377 A (Millenium Pharmaceuticals, Inc.),  18 February, 2003 (18.02.03),  &amp; WO 01/009138 A2 &amp; WO 03/045942 A2  &amp; WO 99/37651 A1 &amp; US 2002/0119973 A1  &amp; US 2002/0169155 A1 &amp; US 2003/0045516 A1  &amp; EP 1204665 A1 &amp; EP 1049700 A1  &amp; EP 1448566 A1 &amp; AU 6391400 A  &amp; BR 13065 A &amp; BR 9910144 A  &amp; BR 213633 A &amp; HU 202202 A  &amp; HU 101320 A &amp; CA 2392167 A  &amp; CA 2319077 A &amp; CA 2467672 A</p>	1-2 6
A	<p>WO 03/033466 A1 (SANOFI-SYNTHELABO),  24 April, 2003 (24.04.03),  &amp; EP 1438291 A1 &amp; FR 2831166 A1  &amp; BR 2002013359 A &amp; US 2005/014795 A1</p>	1-2 6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/019795

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 277/28, 295/02, 295/08, 295/12, 295/14, 295/18, 307/52, 309/04,  
333/20, 335/02, 405/12, 413/12, 487/08, A61K31/381, 31/382,  
31/40, 31/407, 31/4418, 31/451, 31/4525, 31/453, 31/495,  
31/496, 31/4965, 31/5375, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04,  
11/06, 17/00, 17/06, 19/02, 37/06, 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 277/28, 295/02, 295/08, 295/12, 295/14, 295/18, 307/52, 309/04,  
333/20, 335/02, 405/12, 413/12, 487/08, A61K31/381, 31/382,  
31/40, 31/407, 31/4418, 31/451, 31/4525, 31/453, 31/495,  
31/496, 31/4965, 31/5375, 31/5377, 31/55, A61P1/00, 1/04,  
11/06, 17/00, 17/06, 19/02, 37/06, 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/06, 207/12, 207/273, 207/325, 211/14, 211/16, 211/18, 211/38, 211/42, 211/46, 211/56, 211/58, 211/62, 211/70, 211/72, 213/36, 213/64, 213/75, 233/04, 241/18, 257/04, 261/08, 265/30, 265/32, 271/10, 277/28, 295/02, 295/08, 295/12, 295/14, 295/18, 307/52, 309/04, 333/20, 335/02, 405/12, 413/12, 487/08, (続き有)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/06, 207/12, 207/273, 207/325, 211/14, 211/16, 211/18, 211/38, 211/42, 211/46, 211/56, 211/58, 211/62, 211/70, 211/72, 213/36, 213/64, 213/75, 233/04, 241/18, 257/04, 261/08, 265/30, 265/32, 271/10, 277/28, 295/02, 295/08, 295/12, 295/14, 295/18, 307/52, 309/04, 333/20, 335/02, 405/12, 413/12, 487/08, (続き有)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/059108 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2002.08.01 & JP 2004-523529 A & EP 1368340 A1 & CA 2431996 A & US 2004/092507 A1	1-26
A	JP 5-186434 A (シセラボ) 1993.07.27 & EP 522915 A1 & FR 2678271 A1 & CA 2072528 A & NO 9202524 A & AU 9218590 A1 & CN 1067884 A & HU 61996 A2 & ZA 9204787 A & US 5244901 A	1-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9282

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-506377 A (ミレニアム・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 2003. 02. 18 & WO 01/009138 A2 & WO 03/045942 A2 & WO 99/37651 A1 & US 2002/0119973 A1 & US 2002/0169155 A1 & US 2003/0045516 A1 & EP 1204665 A1 & EP 1049700 A1 & EP1448566 A1 & AU 6391400 A & BR 13065 A & BR 9910144 A & BR 213633 A & HU 202202 A & HU 101320 A & CA 2392167 A & CA 2319077 A & CA 2467672 A	1-26
A	WO 03/033466 A1 (SANOFI-SYNTHELABO) 2003. 04. 24 & EP 1438291 A1 & FR 2831166 A1 & BR 2002013359 A & US 2005/014795 A1	1-26

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl7

A61K31/381,31/382,31/40,31/407,31/4418,31/451,31/4525,31/453,31/495,31/496,31/4965,31/5375,31/5377,31/55,  
A61P 1/00,1/04,11/06,17/00,17/06,19/02,37/06,37/08,43/00

B. 調査を行った分野の続き

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl7

A61K31/381,31/382,31/40,31/407,31/4418,31/451,31/4525,31/453,31/495,31/496,31/4965,31/5375,31/5377,31/55,  
A61P 1/00,1/04,11/06,17/00,17/06,19/02,37/06,37/08,43/00

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**